

RNDr. Zdeněk Pospíšil, Dr.

**Diferenciální rovnice  
v biologii a medicíně**

**Differential Equations  
in Biology and Medicine**

Habilitační práce

Brno 2005



# Obsah

Představení autora habilitační práce	5
Úvod	7
<b>I Modely populační dynamiky</b>	<b>9</b>
<b>1 Ohraničenost řešení modelu společenstva predátora a <math>n</math> druhů kořisti</b>	<b>10</b>
1.1 Model	11
1.2 Hlavní výsledek	13
1.3 Ilustrační příklad	16
<b>2 Permanence neautonomního modelu typu dravec-kořist</b>	<b>18</b>
2.1 Predběžné úvahy	19
2.2 Funkce třídy $\mathcal{A}$	20
2.3 Neautonomní model růstu jedné populace	24
2.4 Neautonomní systém dravec-kořist	27
<b>3 Odhad parametrů konkrétního modelu</b>	<b>33</b>
3.1 Model	33
3.2 Způsoby odhadu parametrů	35
3.3 Simulace	37
3.4 Aplikace na reálná data a diskuse	39
<b>II Hematologie</b>	<b>47</b>
<b>4 Sedimentace erythrocytů</b>	<b>48</b>
<b>5 Separace kmenových buněk z periferní krve</b>	<b>53</b>
<b>III Analýza přežití</b>	<b>57</b>
<b>6 Přežívání homogenní populace</b>	<b>58</b>
6.1 Deterministický popis procesu přežívání	58
6.2 Stochastický popis procesu přežívání	59
6.3 Přežívání onkologických pacientů	60

<b>7</b>	<b>Odhad funkce přežití a rizikové funkce</b>	<b>64</b>
7.1	Neparametrické metody . . . . .	64
7.2	Odhad parametrů rizikové funkce onkologických pacientů . . . . .	66
7.3	Simulační studie . . . . .	68
<b>8</b>	<b>Přežívání nehomogenní populace</b>	<b>76</b>
8.1	Aplikace na reálná data . . . . .	76
8.2	Diskuse a výhledy pro další výzkum . . . . .	78
	<b>Literatura</b>	<b>83</b>
	<b>Publikace Z. Pospíšila</b>	<b>86</b>
	<b>Souhrn/Abstract</b>	<b>91</b>



## Představení autora habilitační práce

Zdeněk Pospíšil se narodil roku 1960 v Brně. Vysokoškolské vzdělání získal v oboru Matematická analýza na Přírodovědecké fakultě Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Brně. Studium zakončil v roce 1984 obhajobou diplomové práce na téma Diagonální a pokrývací uniformní struktury, kterou vypracoval pod vedením RNDr. Jiřího Svobody. Vzhledem k výborným studijním výsledkům obdržel titul RNDr. i bez vykonání rigorózní zkoušky. V letech 1991–1994 absolvoval interní postgraduální studium v oboru Matematická analýza na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Jeho školitelem byl Doc. RNDr. Josef Kalas, CSc. V roce 1993 strávil zimní semestr na universitě v italské Bologni u prof. E. Lanconelliho jako stipendista TEMPUS. Studium ukončil obhajobou dizertační práce na téma Asymptotical Properties of Dynamical Systems with Application to Life Science a získal titul Dr. V roce 1999 absolvoval třítýdenní studijní pobyt v Řecku na universitě v Ioannině u prof. I. Stavroulakise.

V letech 1984–1989 byl zaměstnán v Útvaru (později Ústavu) výpočetní techniky Vysoké školy zemědělské v Brně. Pracoval v oddělení analýzy a programování, které se zaměřovalo na oblast vědecko-technických výpočtů a vyhodnocování výsledků výzkumné práce celé VŠZ. V roce 1989 nastoupil jako samostatný odborný referent Ústředního kontrolního a zkušebního ústavu zemědělského v Brně do oddělení prognózy a signalizace. Obsahem jeho práce bylo vyhodnocování a predikce šíření chorob rostlin a ochrany proti nim — od vytváření matematických modelů přes jejich statistické ověřování po realizaci počítačových programů signalizace ošetření využívaných v zemědělské praxi. V této práci pokračoval externě i v době postgraduálního studia. Od roku 1994 působí jako odborný asistent na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity v Brně, nejprve na katedře matematické analýzy, od roku 2002 na katedře aplikované matematiky.

Ve své vědecké práci se zaměřuje na kvalitativní teorii diferenciálních a diferenčních rovnic a oblast matematického modelování v biomedicínských vědách. Byl spoluřešitelem grantů 201/98/0677 Diferenční rovnice a jejich aplikace, 201/99/0295 Funkcionální diferenciální rovnice, 201/01/0079 Kvalitativní teorie řešení diferenčních rovnic a výzkumného záměru MŠMT 143100001 Funkcionální diferenciální rovnice a matematicko-statistické modely. Výsledky své práce publikoval ve významných matematických časopisech (Mathematical Biosciences, Nonlinear Analysis TMA, Fasciculi Mathematici) a sbornících a presentoval je na předních světových konferencích formou přednášek (např. World Congress of Nonlinear Analysts, 2000, Catania — zvaná přednáška; Mathematical Population Dynamics, 1998, Zakopane; EQUADIFF 2001, Praha; International Conference on Difference Equations and Applications, 2001, Augsburg; ICDEA 2003 Brno; Functional Differential Equations and Applications, 2002, Beer-Sheva) nebo posterů (MPD 2004, Trento; European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, 2005, Dresden) nebo formou přednášek na konferencích národních a mezinárodních. Ve významných specializovaných časopisech publikoval výsledky své spolupráce s odborníky v oboru ekologie nebo medicíny (např. Experimental and Applied Acarology, Biorheology, Bone Marrow Transplantation).

Zdeněk Pospíšil od roku 1994 vyučoval matematiku (především matematickou analýzu) formou přednášek i cvičení pro studenty PřF MU, FI MU a pro studenty oboru Matematické inženýrství na FSI VUT v Brně. Vytvořil sylaby předmětů Matematika pro biology, Matematika pro kartografy (pro bakalářské studium), Diferenciální rovnice a jejich užití, Maticové populační modely (pro magisterské studium) a tyto předměty vyučuje. Je spoluautorem skript a autorem tří elektronických učebních textů. Podílel se také na přednáškách v rámci vzdělávacích kursů pro studenty a učitele středních škol a na výuce pro univerzitu třetího věku.



# Úvod

Předložená habilitační práce si klade čtyři cíle:

1. Ukázat, že problémy biologie (konkrétně populační ekologie) mohou stimulovat formulaci a řešení problémů kvalitativní teorie diferenciálních rovnic.
2. Ukázat, jak modelování konkrétních biologických procesů pomocí diferenciálních rovnic poskytuje náměty pro medicínský výzkum.
3. Ukázat, že přístup k tradiční medicínské problematice — analýze přežití — z nového hlediska (konkrétně modelování vývoje populací pomocí diferenciálních rovnic) ji může nezanedbatelným způsobem obohatit.
4. Uceleným způsobem popsat matematické metody použité autorem při spolupráci s lékaři a rostlinolékaři, které při publikaci výsledků ve specializovaných časopisech nemohly být podrobně uvedeny, případně tyto metody modifikovat pro použití současné výpočetní techniky.

1. Skutečnost, že nejen fyzika nebo technické vědy, ale také biologie svými otázkami přispívá k rozvoji matematiky je podrobně doložena v publikaci [7]<sup>1</sup>. Jednou z oblastí matematiky, která vznikla právě ekologickou inspirací, je část kvalitativní teorie diferenciálních rovnic — teorie permanence dynamických systémů. Konkrétní autorovou motivací aplikací v populační dynamice byl vývoj integrované ochrany vinné révy před fytofágními roztoči na jižní Moravě. Velké ztráty na výnosu způsobují roztoči čeledi Eriophyidae a Tetranychidae. Mají však přirozeného nepřítele, dravého roztoče *Typhlodromus pyri*, jehož formu částečně rezistentní k některým pesticidům se podařilo objevit na vinicích u Mikulova. Ta mohla sloužit jako bioagens k redukci populací zmíněných škůdců. Ve skutečných vinicích byly pozorovány situace, kdy při vysokých populačních hustotách predátora rostly populace fytofágů exponenciálně, i takové, kdy při menším výskytu dravého roztoče zůstávaly velikosti populací škodlivých roztočů v rozumných mezích. Bylo tedy potřebné, mimo jiné, vyjasnit několik otázek:

- Je populace predátora skutečně schopna redukovat populaci kořisti, zabránit jejímu exponenciálnímu růstu?
- Pokud ano, při jakých populačních hustotách dravý roztoč omezuje fytofágy?
- A pokud dravec zabráni neomezenému růstu škůdce, udrží ho pod prahem škodlivosti?

Při studiu těchto otázek za použití matematických modelů tvořených systémem obyčejných diferenciálních rovnic se ukázalo, že některé problémy nejsou dosud v teorii vyřešeny. Zejména se jednalo o obecný odhad hranic řešení uvažovaného systému a o kvalitativní analýzu systémů neautonomních. Prvnímu problému je věnována kapitola 1, která prezentuje výsledek publikovaný v práci [I.(4)]<sup>2</sup>, druhému kapitola 2 představující variantu výsledku [IV.(3)].

2. Při spolupráci s hematologickou klinikou Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích byly pro potřebu kvantifikace procesů probíhajících při sedimentaci erythrocytů (výzkum na přelomu

<sup>1</sup>Čísla v hranatých závorkách odkazují na seznam literatury na str. 83.

<sup>2</sup>Hranatá závorka obsahující římskou číslici následovanou číslem v kulaté závorce odkazuje na seznam publikací Z. Pospíšila na str. 86.

osmdesátých a devadesátých let minulého století) a při sběru kmenových buněk z periferní krve (výzkum na přelomu dvacátého a jedenadvacátého století) vytvořit matematické modely těchto dějů. Jako vhodný nástroj modelování se opět ukázaly obyčejné diferenciální rovnice. V obou případech odvozené rovnice<sup>3</sup> obsahovaly dvojici parametrů, které bylo možno klinicky interpretovat a na základě laboratorních údajů je vypočítat (odhadnout). Tyto výsledky podnítily následný výzkum na zmíněné klinice — vyhodnocování rozmanitých ukazatelů ovlivňujících navržené parametry. V případě sedimentace erythrocytů výsledky přispěly k zpřesnění interpretace klinických vyšetření, v případě sběru kmenových buněk k zefektivnění léčebné metody autotransfúze kmenových buněk leukémickým pacientům. Výsledky týkající se sedimentace byly publikovány v pracích [I.(5)], [III.(4)], [III.(5)] a předneseny na konferencích [VII.(6)], [VII.(6)], výsledky týkající se kmenových buněk v pracích [I.(2)], [III.(2)], [III.(3)], a předneseny na konferencích [V.(8)], [V.(9)], [V.(10)]. Model sedimentace erythrocytů je popsán v kapitole 4, model sběru (separace) kmenových buněk z periferní krve v kapitole 5.

3. Analýza přežití je tradiční součástí matematické statistiky. Jejími hlavními objekty jsou náhodné veličiny (čas přežití, čas pozorování a podobně) a riziková funkce, vyjadřující intenzitu pravděpodobnosti. Naproti tomu deterministické modely vývoje (a tedy také vymírání) populace pracují s klasickými funkcemi (velikost populace, růstový koeficient a podobně). Spojení těchto dvou přístupů umožnilo ukázat ekvivalenci rizikové funkce a koeficientu úmrtnosti a následně odvodit parametrické vyjádření rizikové funkce pro speciální populaci — kohortu onkologických pacientů. K tomu byly také využity modely dynamiky populace rakovinných buněk. Pro odvozený tvar rizikové funkce byla navržena metoda odhadu jejich parametrů a testována na simulovaných datech. Odhadnutá riziková funkce zpětně pomáhá při řešení problému matematické statistiky — odhadu optimálního vyhlazovacího parametru pro jádrové vyhlazení empirické rizikové funkce. Analýza přežití onkologických pacientů vycházející z populační dynamiky je obsahem části III. K uvedeným výsledkům směřovaly práce [V.(2)], [VI.(1)], [VI.(2)], [VI.(3)] a jsou připraveny k publikaci v článku napsaném spolu s I. Horovou a J. Zelinkou.

4. V medicínských časopisech nebyl prostor pro podrobnější presentaci matematických modelů, které tvořily „teoretické pozadí“ výzkumu sedimentace erythrocytů a separace kmenových buněk. Tyto modely spolu s předpoklady, na jejichž základu byly vytvořeny, jsou popsány ve druhé části práce. Některé výsledky dosažené standardními metodami matematické statistiky při vývoji metody integrované ochrany vinic na jižní Moravě byly publikovány ve specializovaných časopisech [I.(6)], [I.(7)], [III.(6)] a předneseny na konferenci [VII.(7)], [VII.(8)]. Výsledek nejdůležitější pro softwarové zabezpečení metody — odhad parametrů rovnic popisujících vývoj společenstva roztočů na vinné révě byl publikován ve sborníku [IV.(4)], metoda použitá pro jeho dosažení v článku [VI.(13)]. Tato metoda byla ovšem poznamenána dostupností výpočetní techniky (počítač TNS XT) a programového vybavení (STATGRAPHICS) v době vyhodnocování provedených polních pokusů. Současná technika však umožňuje použít metody mnohem sofistikovanější, bez linearizací a podobných drastických zjednodušení. Dvě takové metody jsou navrženy v kapitole 3, otestovány na simulovaných datech a použity pro data získaná pozorováním.

Ještě poznamenejme, že většina výpočtů uvedených v práci byla provedena s využitím programového systému R-language [38] a v něm byly také vytvořeny obrázky 3.1–3.4, 7.1–7.3, 8.1–8.3 a histogramy v tabulkách 3.2, 3.3; v jednom případě byl využit systém pro symbolické výpočty Maple (obr. 4.2). Ostatní obrázky byly vytvořeny pomocí programu MG (Mathematical Graphics).

---

<sup>3</sup>Nebo sestavené nebo objevené rovnice. Každé z těchto slov nabízí jinou odpověď na „základní otázku filosofie matematiky“: Jak je možné, že něco tak abstraktního jako matematika tak dobře slouží při popisu reality?



Část I

# Modely populační dynamiky

## Kapitola 1

# Ohraničenost řešení modelu společenstva predátora a $n$ druhů kořisti

Pojem permanence (nebo jeho synonymum stejnoměrná persistence, sr. [11]) je v současnosti přijímán jako nevhodnější formalizace vágního, ale důležitého, pojmu „ekologická stabilita“; viz přehledný článek [22] a v něm uvedené odkazy. Nutnou podmínkou permanence systému obyčejných autonomních diferenciálních rovnic je jeho dissipativita (asymptotická ohraničenost). Účinná metoda vyšetřování permanence spočívá v jisté modifikaci metody Ljapunovských funkcí ([17], [20]). Tato metoda však vyžaduje znalost  $\omega$ -limitní množiny daného systému, stacionárního řešení (např. [21]) nebo limitního cyklu (např. [12]). To může být v případě existence limitního cyklu (což je právě častý jev v systémech popisujících interakci dravce a kořisti) obtížný úkol; Poincaré-Bendixsonova věta poskytuje kritérium existence limitního cyklu, nikoliv však jeho (analytické) vyjádření. Proto Gard v článku [14] vyvinul metodu, která je použitelná i v takových případech, ovšem za cenu menší citlivosti (nalézané dostatečné podmínky permanence jsou silnější). Gardova metoda nevyžaduje přesnou znalost  $\omega$ -limitní množiny, stačí znát asymptotické hranice řešení systému (globálně absorbující množinu).

Tato kapitola se proto zabývá nalezením asymptotických hranic řešení systému obyčejných diferenciálních rovnic popisujícího vývoj společenstva sestávajícího z jednoho druhu predátora a  $n$  druhů jeho kořisti. Tento problém nebyl v první devadesátých let dvacátého století uspokojivě vyřešen. V článku [21] byla dissipativita prostě předpokládána. Metodu odhadu asymptotických hranic založenou na vyšetřování nulkin dvojrozměrného systému (jeden dravec a jedna kořist) z článku [45] nelze použít pro systémy vícerozměrné. Výsledek pro trojrozměrný systém uvedený v [13] a zlepšený v [43] vyžadoval příliš silné předpoklady (sr. příklad 3 na konci kapitoly). Důkaz dissipativity systému dvou druhů dravce živících se dvěma vzájemně si konkurujícími druhy kořisti v [29] obsahoval chybu.

V následujícím oddílu je uveden systém, jímž se budeme zabývat, jsou v něm zformulovány předpoklady kladené na funkce v něm se vyskytující a je diskutována biologická relevance uvedených předpokladů. Oddíl 1.2 přináší hlavní výsledek — důkaz dissipativity a odhad asymptotických mezí. Všechny výsledky jsou ilustrovány na příkladech dvourozměrných systémů. Příklad uvedený v závěrečném oddílu kapitoly srovnává odhady asymptotických hranic řešení získané na základě věty 1.1 a odhadů získaných pomocí některých publikovaných výsledků; ukazuje, že navržená metoda může být v některých případech efektivnější.

Ještě poznamenejme, že symbolem  $\partial Y$ ,  $\text{cl } Y$  a  $\text{int } Y$  označujeme hranici, uzávěr a vnitřek množiny  $Y$  (v tomto pořadí).

## 1.1 Model

Uvažujme obecný systém Kolmogorova typu

$$\dot{x}_i = x_i F_i(\mathbf{x}, y), \quad \dot{y} = y G(\mathbf{x}, y), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1.1)$$

s počátečními podmínkami

$$x_i(0) = x_i^0 > 0, \quad y(0) = y^0 > 0, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1.2)$$

kde  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ ,  $x_i$ , resp.  $y$  označuje velikost populace (biomasy, populační hustotu, počet jedinců)  $i$ -tého druhu kořisti, resp. predátora. Budeme předpokládat, že funkce  $F_1, F_2, \dots, F_n, G$  (specifické míry růstu) jsou spojitě diferencovatelné na množině

$$\mathbb{R}_+^{n+1} = \{(x_1, \dots, x_n, y) \in \mathbb{R}^{n+1} : x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0, y \geq 0\}$$

a že počáteční úloha (1.1), (1.2) má jediné řešení pro každé  $\mathbf{x}^0 = (x_1^0, \dots, x_n^0)$ ,  $y^0$ ,  $(\mathbf{x}^0, y^0) \in \text{int } \mathbb{R}_+^{n+1}$ . Položme

$$f_i(x_i) = F_i(0, \dots, 0, x_i, 0, \dots, 0). \quad (1.3)$$

Funkce  $f_i$  označuje specifickou míru růstu  $i$ -tého druhu kořisti v případě, že není přítomna populace predátora.

Přijmeme tři standardní předpoklady o funkcích  $F_1, F_2, \dots, F_n, G$ :

(A1) Existují konstanty  $K_i > 0$  takové, že

$$(x_i - K_i)f_i(x_i) < 0, \quad \text{pro všechna } x_i \geq 0, \quad x_i \neq K_i; \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

kde funkce  $f_i(x_i)$  jsou definovány rovností (1.3).

(A2)  $\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(\mathbf{x}, 0) \leq 0$  pro každý vektor  $\mathbf{x} \in \text{int } \mathbb{R}_+^n$ ,  $i, j = 1, 2, \dots, n$ .

(A3)  $\frac{\partial F_i}{\partial y}(\mathbf{x}, y) \leq 0$  pro každý vektor  $\mathbf{x} \in \text{int } \mathbb{R}_+^n$ ,  $y > 0$ ;  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Tyto předpoklady mají následující ekologický význam: Předpoklad (A1) upřesňuje vývoj izolované populace kořisti. Malá populace v čase roste; existuje ovšem jistá kapacita prostředí při jejímž překročení se velikost populace zmenšuje. Jinak řečeno, všechny populace kořisti jsou soběstačné, ale prostředí jim poskytuje omezené zdroje.

Podle podmínky (A2) se u populací kořisti za nepřítomnosti predátora může projevovat vnitrodruhová nebo mezidruhová konkurence a neprojevuje se žádný komensalismus nebo mutualismus.

Podle předpokladu (A3) predátor nestimuluje růst žádné z populace kořisti. Poněvadž nerovnosti nejsou ostré, model (1.1) připouští možnost, že predátor neloví vždy všechny druhy kořisti; některá z populací kořisti může mít úkryt nebo predátor může některý druh preferovat.

Poznamenejme, že o derivaci  $\partial G / \partial x_i$  nic nepředpokládáme; to umožňuje do modelu zahrnout vliv úkrytu kořisti nebo dokonce aktivní obranu kořisti před predátorem. Také na derivaci  $\partial G / \partial y$  neklademe žádné podmínky; připouštíme tedy možnost vnitrodruhové konkurence predátora i možnost jeho kooperativní lovecké strategie.

Před formulací posledního předpokladu (který bude podstatnou podmínkou pro důkaz dissipativity systému (1.1)) provedme následující heuristickou úvahu. Položme

$$\varphi_i(\mathbf{x}, y) = \frac{x_i}{y} [f_i(x_i) - F_i(\mathbf{x}, y)], \quad (1.4)$$

$$g(y) = -G(0, \dots, 0, y) \quad (1.5)$$

pro  $x_i \geq 0$ ,  $y > 0$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ . Zřejmě platí  $\varphi_i(0, \dots, 0, y) = 0$  pro  $y > 0$ ;  $i = 1, 2, \dots, n$ . Podle předpokladů (A3) a (A2) je

$$\begin{aligned}\varphi_i(\mathbf{x}, y) &= \frac{x_i}{y} [f_i(x_i) - F_i(x_1, \dots, x_n, y)] \geq \frac{x_i}{y} [f_i(x_i) - F_i(x_1, \dots, x_n, 0)] \geq \\ &\geq \frac{x_i}{y} [f_i(x_i) - F_i(0, \dots, 0, x_i, 0, \dots, 0, 0)] = 0\end{aligned}$$

pro  $(\mathbf{x}, y) \in \text{int } \mathbb{R}_+^{n+1}$ . Položme dále

$$\kappa(\mathbf{x}, y) = \frac{G(\mathbf{x}, y) + g(y)}{\sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y)} \quad (1.6)$$

pro  $n+1$ -tici  $(\mathbf{x}, y)$  takovou, že  $\sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) > 0$ .

System (1.1) můžeme přepsat na tvar

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= x_i f_i(x_i) - y \varphi_i(\mathbf{x}, y), \quad i = 1, 2, \dots, n, \\ \dot{y} &= y \left( -g(y) + \kappa(\mathbf{x}, y) \sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) \right).\end{aligned}$$

Zde funkce  $\varphi_i(\mathbf{x}, y)$  představuje velikost populace  $i$ -tého druhu kořisti, kterou zničí populace predátora jednotkové velikosti za jednotku času; tato veličina může záviset na velikostech ostatních populací kořisti i na velikosti populace predátora. Funkce  $g(y)$  představuje specifickou úmrtnost predátora v prostředí, v němž není přítomna žádná z kořistí zahrnutých do modelu. Předpokládejme, že žádný alternativní zdroj potravy mimo kořist uvažovanou v modelu (1.1) nemůže zajistit růst velké populace predátora, tj. že specifická úmrtnost  $g(y)$  je pro velké  $y$  kladná. Přesněji řečeno,

$$\liminf_{y \rightarrow \infty} g(y) > 0.$$

Pokud  $x_i$ , resp.  $y$  označuje biomasu  $i$ -tého druhu kořisti, resp. predátora, pak veličina  $\kappa(\mathbf{x}, y)$  může být interpretována jako efektivita přeměny biomasy kořisti na biomasu dravce. V takovém případě ze zákona zachování hmoty plyne, že  $\kappa(\mathbf{x}, y) \leq 1$ . Odtud, z rovností (1.6), (1.5) a nerovnosti  $\sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) \geq 0$  plyne nerovnost

$$\sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) - G(\mathbf{x}, y) \geq g(y),$$

pro všechna  $\mathbf{x}, y$  pro něž  $\kappa(\mathbf{x}, y)$  je definována.

Provedené úvahy naznačují, jak zformulovat čtvrtý předpoklad:

(A4) Pro  $y > 0$  definujeme

$$\Gamma(y) = \inf \left\{ \sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, \eta) - G(\mathbf{x}, \eta) : \mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^n, \eta > y \right\},$$

kde funkce  $\varphi_i(\mathbf{x}, \eta)$  jsou definovány rovností (1.4). Předpokládejme, že  $\gamma = \lim_{y \rightarrow \infty} \Gamma(y) > 0$ .

Poznamenejme, že funkce  $\Gamma(\cdot)$  je neklesající. Limita  $\lim_{y \rightarrow \infty} \Gamma(y)$  tedy existuje a proto není nutné uvažovat  $\liminf$ . Navíc

$$\lim_{y \rightarrow \infty} \Gamma(y) = \sup \{ \Gamma(y) : y > 0 \}.$$

V dalším bude užitečné i jisté zesílení předpokladu (A4):

$$(A4^*) \quad \gamma_0 = \inf \left\{ \sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) - G(\mathbf{x}, y) : \mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^n, y > 0 \right\} > 0,$$

přičemž funkce  $\varphi_i(\mathbf{x}, y)$  jsou definovány rovností (1.4).

Z předpokladu (A4\*) zřejmě plyne předpoklad (A4). Předpoklad (A4\*) je splněn zejména v systémech dravec–kořist takových, že predátor nemá kromě kořisti zahrnuté do modelu jiné zdroje obživy. Vskutku, poněvadž  $\varphi_i(0, \dots, 0, y) = 0$ ,  $i = 1, \dots, n$ , existuje konstanta  $\delta > 0$  taková, že specifická úmrtnost splňuje podle předpokladu (A4\*) pro všechna  $y > 0$  nerovnost  $g(y) = -G(0, \dots, 0, y) \geq \delta$ .

*Příklad 1.* Uvažujme obvyklý model dravec–kořist Gauseho typu ve tvaru

$$\dot{x} = xf(x) - yp(x), \quad \dot{y} = y[-\delta + cp(x)],$$

kde  $\delta$ ,  $c$  jsou kladné konstanty,  $c \leq 1$  a  $f(\cdot)$ ,  $p(\cdot)$  jsou spojitě diferencovatelné funkce splňující podmínky

(H1)  $f(0) > 0$ ,  $f'(c) < 0$  pro všechna  $x > 0$  a existuje konstanta  $K > 0$  taková, že  $(x - K)f(x) < 0$  pro všechna  $x \neq K$ ,  $x > 0$ .

(H2)  $p(0) = 0$ ,  $p'(x) > 0$  pro všechna  $x > 0$ .

Máme

$$\begin{aligned} F(x, y) &= f(x) - y \frac{p(x)}{x}, & G(x, y) &= -\delta + cp(x), \\ \varphi(x, y) &= p(x), \\ \frac{\partial F(x, 0)}{\partial x} &= f'(x), & \frac{\partial F(x, y)}{\partial y} &= -\frac{p(x)}{x} \end{aligned}$$

Předpoklady (A1)–(A3) jsou zřejmě splněny. Dále

$$\gamma_0 = \inf\{\varphi(x, y) - G(x, y) : x \geq 0, y > 0\} = \inf\{\delta + (1 - c)p(x) : x \geq 0\} = \delta,$$

poněvadž funkce  $p(\cdot)$  je rostoucí. Předpoklad (A4\*) je tedy také splněn.  $\square$

Může se stát, že zkoumaný systém tvaru (1.1) nesplňuje předpoklad (A4). Jeho splnění lze ale někdy dosáhnout změnou měřítka fázové proměnné  $y$ . Transformace  $y = k\eta$  je difeomorfismem a tedy neovlivňuje kvalitativní vlastnosti řešení systému (1.1).

*Příklad 2.* Uvažujme systém Lotkova-Volterrova typu ve tvaru

$$\dot{x} = x(A - Bx - Cy), \quad \dot{y} = y(D + Ex - Fy), \quad (1.7)$$

kde všechny konstanty jsou kladné a platí  $C < E$ . Rovnice (1.7) popisují vývoj systému dravec–kořist takového, že uvažovaná populace kořisti není jediným zdrojem potravy predátora. Předpoklady (A1)–(A3) jsou zřejmě splněny. Dále  $\varphi(x, y) = Cx$ ,  $\varphi(x, y) - G(x, y) = -D + (C - E)x + Fy$ ,  $\Gamma(y) = -\infty$  pro všechna  $y > 0$ , poněvadž  $C - E < 0$ .

Nechť  $y = k\eta$ . Touto transformací přejde systém (1.7) na tvar

$$\dot{x} = x(A - Bx - Ck\eta), \quad \dot{\eta} = \eta(D + Ex - Fk\eta),$$

a  $\varphi(x, \eta) - G(x, \eta) = -D + (Ck - E)x + Fk\eta$ . Je-li  $k$  dostatečně velké, aby  $Ck - E > 0$  (tj.  $k > E/C$ ), pak  $\Gamma(\eta) = -D + Fk\eta$  a  $\gamma = \lim_{\eta \rightarrow \infty} \Gamma(\eta) = \lim_{\eta \rightarrow \infty} (-D + Fk\eta) = \infty > 0$ ; předpoklad (A4) je tedy také splněn. Poznamenejme, že zesílený předpoklad (A4\*) není splněn v systému (1.7) s  $D > 0$  dokonce i když  $C > E$ .  $\square$

## 1.2 Hlavní výsledek

Nejdříve si všimněme tří jednoduchých důsledků předpokladů (A1)–(A4).

- (i)  $f_i(0) > 0$ ,  $f_i(K_i) = 0$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ . To plyne z předpokladu (A1) a spojitosti funkcí  $F_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ .

(ii) Pro každé  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ , má diferenciální rovnice

$$\dot{x} = x f_i(x) \quad (1.8)$$

konstantní řešení  $x(t) \equiv K_i$ . Každé řešení  $x(\cdot)$  rovnice (1.8) s počáteční podmínkou  $x(0) > K_i$  je klesající s limitou  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = K_i$ , poněvadž podle předpokladu (A1) je  $f_i(x) < 0$  pro  $x > K_i$ .

(iii) Podle předpokladu (A4) existuje konstanta  $L > 0$  taková, že  $\Gamma(y) > \gamma/2$  pro všechna  $y \geq L$ .

**Věta 1.1.** *Nechť funkce  $F_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , a  $G$  v systému (1.1) splňují předpoklady (A1)–(A4). Pak je systém (1.1) dissipativní.*

*Důkaz.* Nechť  $x_1(\cdot), \dots, x_n(\cdot), y(\cdot)$  je úplné řešení systému (1.1), (1.2) definované na intervalu  $[0, b)$ . Nejdříve ukážeme, že  $b = \infty$ . Podle předpokladů (A3) a (A2) platí nerovnost

$$\dot{x}_i = x_i F_i(\mathbf{x}, y) \leq x_i F_i(\mathbf{x}, 0) \leq x_i F_i(0, \dots, 0, x_i, 0, \dots, 0, 0) = x_i f_i(x_i), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (1.9)$$

Označme  $\tilde{K}_i = \max [K_i, x_i^0]$ . Z poznámky (ii) a srovnávací věty pro řešení diferenciálních rovnic (např. [16, III.4.2]) plyne  $x_i(t) \leq \tilde{K}_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  pro všechna  $t \geq 0$ .

Dále položíme

$$\begin{aligned} \tilde{\gamma} &= \min \left[ \frac{\gamma}{2}, f_1(0), \dots, f_n(0) \right], \\ \mu_i &= \max [x f_i(x) : x \geq 0], \quad i = 1, 2, \dots, n, \\ C &= \sum_{i=1}^n \left[ \tilde{K}_i f_i(0) + \mu_i \right], \quad S(\cdot) = x_1(\cdot) + \dots + x_n(\cdot) + y(\cdot). \end{aligned}$$

Nechť  $y(t) \geq L$  pro  $t \in [t_0, \tau) \subset [0, b)$ . (Konstanta  $L$  byla zavedena v poznámce (iii).) Pro  $t \in [t_0, \tau)$  platí následující nerovnosti:

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \sum_{i=1}^n x_i f_i(x_i) - y \sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) + y G(\mathbf{x}, y) = \\ &= - \sum_{i=1}^n x_i f_i(0) - y \left( \sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) - G(\mathbf{x}, y) \right) + \sum_{i=1}^n [x_i f_i(0) + x_i f_i(x_i)] \leq \\ &\leq - \sum_{i=1}^n x_i f_i(0) - y \Gamma(L) + \sum_{i=1}^n \left[ \tilde{K}_i f_i(0) + \mu_i \right] \leq \\ &\leq - \sum_{i=1}^n x_i f_i(0) - y \frac{\gamma}{2} + C \leq \\ &\leq -\tilde{\gamma} S + C. \end{aligned}$$

Nechť  $t \in [t_0, \tau)$ . Podle zmíněné srovnávací věty platí nerovnost

$$S(t) \leq \frac{C}{\tilde{\gamma}} + \left( S(t_0) - \frac{C}{\tilde{\gamma}} \right) \exp [\tilde{\gamma}(t_0 - t)].$$

Tedy

$$\begin{aligned} y(t) &\leq \frac{C}{\tilde{\gamma}} - \sum_{i=1}^n x_i(t) + \left( \sum_{i=1}^n x_i(t_0) + y(t_0) - \frac{C}{\tilde{\gamma}} \right) \exp [\tilde{\gamma}(t_0 - t)] \leq \\ &\leq \frac{C}{\tilde{\gamma}} + \left( \sum_{i=1}^n x_i(t_0) + y(t_0) - \frac{C}{\tilde{\gamma}} \right) \exp [\tilde{\gamma}(t_0 - t)]. \end{aligned} \quad (1.10)$$

Poněvadž podle poznámky (i) je  $\tilde{\gamma} > 0$ , funkce  $S$  je nerostoucí na intervalu  $[t_0, \tau)$  a

$$y(t) \leq \frac{C}{\tilde{\gamma}} + \left( \sum_{i=1}^n x_i(t_0) + y(t_0) - \frac{C}{\tilde{\gamma}} \right) \exp[\tilde{\gamma}t_0].$$

To znamená, že řešení  $x_1(\cdot), x_2(\cdot), \dots, x_n(\cdot), y(\cdot)$  systému (1.1), (1.2) je ohraničené. Nyní z věty o prodlužování řešení (např. [16, II.3.2]) plyne, že toto řešení je definováno pro všechna  $t \geq 0$ , tj.  $b = \infty$ .

Nechť  $\varepsilon > 0$  je libovolné číslo. Označme

$$K_i^* = K_i + \varepsilon, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

$$C^* = \sum_{i=1}^n [K_i^* f_i(0) + \mu_i],$$

$$\tilde{L} = \max[C^*/\tilde{\gamma}, L], \quad L^* = \tilde{L} + \varepsilon.$$

Podle nerovnosti (1.9) a poznámky (ii) existuje číslo  $T$ , které může záviset na  $x_i^0, y^0, i = 1, 2, \dots, n$ , takové, že  $x_i(t) < K_i^*$  pro všechna  $t \geq T$ . Nyní můžeme bez újmy na obecnosti předpokládat, že  $x_i^0 < K_i^*$ , neboť rovnice (1.1) je autonomní.

Připustíme, že existuje nějaké číslo  $\tau_0 \geq 0$  takové, že  $y(t) > L^*$  pro všechna  $t \geq \tau_0$ . Podobně jako v případě nerovnosti (1.10) ukážeme, že

$$y(t) \leq \tilde{L} + \left( \sum_{i=1}^n x_i(\tau_0) + y(\tau_0) - \frac{C^*}{\tilde{\gamma}} \right) \exp[\tilde{\gamma}(\tau_0 - t)] \quad \text{pro } t \geq \tau_0.$$

Ale limita pro  $t \rightarrow \infty$  pravé strany této nerovnosti je  $\tilde{L} < L^*$ , poněvadž  $\tilde{\gamma} > 0$ . Existuje tedy číslo  $t_1 \geq \tau_0$  takové, že  $y(t_1) \leq L^*$ . Pokud existuje nějaké číslo  $\tau_1 > t_1$  takové, že  $y(\tau_1) > L^*$ , pak existují čísla  $t_2 \in [t_1, \tau_1)$  a  $t_3 > t_2$  taková, že  $y(t_2) = y(t_3) = L^*$  a  $y(t) > L^* > L$  pro  $t \in (t_2, t_3)$  poněvadž funkce  $y(\cdot)$  je spojitá. Podobně jako v případě nerovnosti (1.10) platí

$$y(t) \leq L^* + \left( \sum_{i=1}^n K_i^* + y(t_2) - \frac{C^*}{\tilde{\gamma}} \right) \exp[\tilde{\gamma}(t_2 - t)] \leq L^* + \left( \sum_{i=1}^n K_i^* + L^* - \frac{C^*}{\tilde{\gamma}} \right) \exp[\tilde{\gamma}t_2]$$

pro  $t \in [t_2, t_3]$ . Poněvadž systém (1.1) je autonomní, platí

$$y(t) \leq L^* + \left( \sum_{i=1}^n K_i^* + L^* - \frac{C^*}{\tilde{\gamma}} \right) \exp[\tilde{\gamma}0] = 2L^* - \frac{C^*}{\tilde{\gamma}} + \sum_{i=1}^n K_i^*$$

pro všechna  $t \geq t_1$  taková, že  $y(t) \geq L^*$ . Řešení  $x_1(\cdot), x_2(\cdot), \dots, x_n(\cdot), y(\cdot)$  tedy pro dostatečně velké  $t$  zůstane v ohraničené množině

$$\left\{ (x_1, x_2, \dots, x_n, y) : 0 \leq x_i \leq K_i^*, i = 1, 2, \dots, n; 0 \leq y \leq 2L^* - \frac{C^*}{\tilde{\gamma}} + \sum_{i=1}^n K_i^* \right\}. \quad (1.11)$$

□

V důkazu věty jsme odvodili, že každé řešení počáteční úlohy (1.1), (1.2) skončí v množině dané výrazem (1.11). Jemnější odhad konečných hranic řešení úlohy můžeme získat pomocí zesíleného předpokladu ( $A4^*$ ).

**Věta 1.2.** Necht funkce  $F_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , a  $G$  v systému (1.1) splňují předpoklady (A1)–(A3), (A4\*). Bud'  $\varepsilon > 0$  libovolně malé číslo a necht kladná reálná čísla  $a_1, a_2, \dots, a_n$  jsou taková, že

$$\hat{\gamma} = \inf \left\{ \sum_{i=1}^n a_i \varphi_i(x_1, \dots, x_n, y) - G(x_1, \dots, x_n, y) : 0 \leq x_i \leq K_i + \varepsilon, > 0 \right\} > 0. \quad (1.12)$$

Položme

$$K_i^* = K_i + \varepsilon, \quad \mu_i = \max [x f_i(x) : x \geq 0], \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1.13)$$

$$\gamma^* = \min [f_1(0), f_2(0), \dots, f_n(0), \hat{\gamma}], \quad M^* = \frac{1}{\gamma^*} \sum_{i=1}^n a_i [K_i^* f_i(0) + \mu_i] + \varepsilon. \quad (1.14)$$

Je-li  $x_1(\cdot), x_2(\cdot), \dots, x_n(\cdot), y(\cdot)$  řešení systému (1.1), pak existuje číslo  $T \geq 0$ , které může záviset na počátečních podmínkách, takové že

$$x_i(t) < K_i, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad y(t) + \sum_{i=1}^n a_i x_i(t) < M^*$$

pro všechna  $t \geq T$ .

*Důkaz.* Systém (1.1) je dissipativní podle Věty 1.1. To zejména znamená, že každé jeho řešení  $x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t), y(t)$  je definováno pro všechna  $t \in [0, \infty)$ .

Podobně jako v důkazu Věty 1.1 lze ukázat, že existuje číslo  $T^* \geq 0$  (závisející na počátečních hodnotách) takové, že  $x_i(t) \leq K_i^*$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , pro všechna  $t \geq T^*$ .

Definujme funkci

$$S(\cdot) = a_1 x_1(\cdot) + a_2 x_2(\cdot) + \dots + a_n x_n(\cdot) + y(\cdot).$$

Pak pro  $t \geq T^*$  platí

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \sum_{i=1}^n a_i x_i f_i(x_i) - y \sum_{i=1}^n a_i \varphi_i(\mathbf{x}, y) + y G(\mathbf{x}, y) = \\ &= - \sum_{i=1}^n a_i x_i f_i(0) - y \left( \sum_{i=1}^n a_i \varphi_i(\mathbf{x}, y) - G(\mathbf{x}, y) \right) + \sum_{i=1}^n a_i x_i [f_i(0) + f_i(x_i)] \leq \\ &\leq -\gamma^* S + \sum_{i=1}^n a_i [K_i^* f_i(0) + \mu_i]. \end{aligned}$$

Podle srovnávací věty pro řešení diferenciálních rovnic dále platí

$$S(t) \leq \frac{1}{\gamma^*} \sum_{i=1}^n a_i [K_i^* f_i(0) + \mu_i] + \left( S(T^*) - \frac{1}{\gamma^*} \sum_{i=1}^n a_i [K_i^* f_i(0) + \mu_i] \right) \exp[\gamma^*(T^* - t)],$$

a poněvadž  $\gamma^* > 0$ , je důkaz dokončen. □

Poznamenejme, že konstanty  $a_1, a_2, \dots, a_n$  existují podle předpokladu (A4\*); zejména konstanty  $a_1 = a_2 = \dots = a_n = 1$  splňují podmínku (1.12). Jiná volba těchto konstant by mohla odhad hranic řešení zlepšit.

### 1.3 Ilustrační příklad

Následující příklad ukazuje použitelnost Věty 1.2 pro odhad hranic řešení v případě konkrétního systému typu (1.1).



*Příklad 3.* Uvažujme systém

$$\dot{x} = x(1-x) - \frac{2x}{1+2x}y, \quad \dot{y} = y \left( -\frac{1}{4} + \frac{2x}{1+2x} \right). \quad (1.15)$$

Jedná se o obvyklý systém dravec–kořist Gauseho typu s funkcionální odezvou typu II (viz např. [30]). Funkce

$$F(x, y) = 1 - x - \frac{2}{1+2x}y \quad \text{and} \quad G(x, y) = -\frac{1}{4} + \frac{2x}{1+2x}$$

splňují podmínky (A1)–(A3), (A4\*) s hodnotami  $K = 1$ ,  $\gamma_0 = 1/4$ . Podle vztahů (1.13), (1.14) a (1.12) dostaneme

$$K^* = 1 + \varepsilon, \quad \mu = \frac{1}{4}, \quad \hat{\gamma} = \inf \left[ (a-1) \frac{2x}{1+2x} + \frac{1}{4} : 0 \leq x \leq 1 + \varepsilon \right],$$

kde  $a$  je kladné reálné číslo a  $\varepsilon$  označuje libovolně malé kladné číslo. Nyní máme

$$\hat{\gamma} = \begin{cases} 1/4, & 1 \leq a \\ (2/3)(a-1) + 1/4, & 5/8 < a < 1, \end{cases}$$

a

$$\begin{aligned} \hat{\gamma} &\leq 0, & 0 < a \leq 5/8 \\ \gamma^*(a) &= \begin{cases} 1/4, & 1 \leq a \\ (8a-5)/12, & 5/8 < a < 1, \end{cases} \\ M^*(a) &= \begin{cases} 5a + \varepsilon, & 1 \leq a \\ 15a/(8a-5) + \varepsilon, & 5/8 < a < 1. \end{cases} \end{aligned}$$

Tedy  $\min [M^*(a) : 5/8 < a] = M^*(1) = 5 + \varepsilon$  a každá trajektorie systému (1.15) skončí v množině

$$U = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq x \leq 1 + \varepsilon, 0 \leq y \leq 5 - x + \varepsilon\}.$$

Z vyšetřování průběhu nulkin systému (1.15) (metoda použitá v [45] při důkazech Theorem 1 a Theorem 2) vyplyne, že každá jeho trajektorie skončí v množině

$$V = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq x \leq 1 + \varepsilon, 0 \leq y \leq 6.77\}.$$

Poněvadž  $U \subset V$ , věta 1.2 dává v tomto případě lepší odhad hranic řešení než jemná metoda vyvinutá speciálně pro dvojdimenzionální systém.

Dissipativitu systému (1.15) nelze dokázat pomocí metod z článků [13] nebo [43], poněvadž výraz

$$\frac{\partial F}{\partial x}(x, y) = \frac{4y}{(1+2x)^2} - 1$$

je kladný pro velká  $y$ . Předpoklad, že se v populaci kořisti objevuje vnitro a mezidruhová konkurence při libovolně velké velikosti populace dravce, není splněn ani v tomto jednoduchém a často používaném modelu.  $\square$

## Kapitola 2

# Permanence neautonomního modelu typu dravec-kořist

Nejprve připomeneme, proč je potřebné se neautonomními modely zabývat. Modely reálných procesů by totiž měly být autonomní — aby byly výsledky pozorování reprodukovatelné, musí být nezávislé na čase, kdy pokus provádíme. To platí i v případě procesů v živé přírodě, které jsou silně ovlivněny např. průběhem počasí. I počasí (teplota, srážky, oblačnost, ...) je výsledkem nějakého přirozeného procesu, časově závislé parametry modelu jsou tedy opět řešením nějakého autonomního systému. Ovšem při takovém — teoreticky nejlepším — přístupu k modelování by neúměrně narůstala dimenze zkoumaných systémů, což by mohlo prakticky znesnadnit až znemožnit jejich analýzu.

Budeme se tedy zabývat neautonomními systémy obyčejných diferenciálních rovnic modelujícími nějaké biologické společenstvo. Důležitou otázkou je opět jeho ekologická stabilita. Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, vhodnou formalizací tohoto pojmu je pojem permanence. I pro neautonomní systémy byla modifikována metoda zobecňující metodu Ljapunovských funkcí [10] a využita pro nalezení dostatečných podmínek permanence neautonomního systému typu dravec-kořist [4]. Podmínky byly vyjádřeny pomocí význačného řešení podsystemu popisujícího vývoj populace kořisti bez přítomnosti predátora, řešení odpovídajícího stacionárnímu řešení analogické autonomní rovnice. Takové význačné řešení neautonomní rovnice však obecně nelze najít analyticky, kritérium permanence tedy není efektivní. Druhý důvod omezené praktické použitelnosti kritéria je fakt, že ani systém popisující zkoumané společenstvo nemusí být přesně znám — neznáme přesné hodnoty parametrů modelu, pouze nějaké jejich odhady, neznáme přesný tvar funkcí vystupujících v modelu, ale např. pouze znaménko jejich parciálních derivací a podobně. Proto může být užitečné nalezení nějakých obecnějších podmínek zaručujících permanenci, které jsou sice silnější (neumožní prokázat permanenci všech systémů, které permanentní jsou), ale zato jsou ověřitelné.

Tato kapitola je je jednou z možností, jak takové podmínky zformulovat. Je k tomu využita analogie postupu, který pro autonomní systémy použil Gard [14]. Časová závislost pravých stran uvažovaných rovnic je speciálního typu — jedná se o spojité funkce kolísající kolem nějaké hodnoty, jejichž odchylky od této hodnoty nepřekročí jisté „rozumné meze“ ani co do velikosti, ani co do trvání. Přinejmenším většina časově proměnných parametrů ekologických modelů (např. kolísání charakteristik počasí v rámci klimatu) je tohoto typu.

V následujícím oddílu jsou shrnuty některé pojmy a výsledky týkající se permanence neautonomních systémů. V části 2.2 jsou zavedeny funkce, které budou vystupovat v roli pravých stran studovaných systémů a jsou odvozeny jejich vlastnosti potřebné pro následující úvahy. V dalším oddílu je studován neautonomní model vývoje jedné populace. Jedná se o zobecnění Verhulstovy logistické rovnice, základní rovnice populační dynamiky. Jsou nalezeny asymptotické hranice jejich řešení, v jistém smyslu optimální. Dosažené výsledky zobecňují výsledky článku [46].

Hlavní výsledek je uveden v 2.4. Je zde zformulován obecný model interakce dravce a ko-

řísti, který pokrývá většinu používaných modelů, podmínky na něj kladené mají jasný ekologický význam. Dále jsou nalezeny dostatečné podmínky pro ohraničenost jeho řešení včetně jejich ekologické interpretace a dostatečná podmínka jeho permanence.

## 2.1 Předběžné úvahy

Uvažujme neautonomní systém obyčejných diferenciálních rovnic

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}), \quad (2.1)$$

kde  $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n) : [t_0, \infty) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  je takové zobrazení, že systém (2.1) s počátečními podmínkami

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \quad (2.2)$$

má jediné řešení  $\mathbf{x}(\cdot)$  definované na intervalu  $[t_0, \infty)$ , které spojitě závisí na počátečních hodnotách.

**Definice 1** ([10]). Necht'  $R \subseteq \Omega$  a  $S \subseteq \Omega \setminus R$ . Množinu  $S$  nazveme *stejněměrně repelentní vzhledem k množině  $R$* , pokud existuje otevřené okolí  $\mathcal{N}$  množiny  $S$  v  $\Omega$  takové, že pro každé řešení  $\mathbf{x}(\cdot)$  systému (2.1) splňující podmínku  $\{\mathbf{x}(t) : t \geq t_0\} \subseteq R$ , existuje  $t_1 \in [t_0, \infty)$  takové, že  $\{\mathbf{x}(t) : t \geq t_1\} \cap \mathcal{N} = \emptyset$ .

Je-li  $S = \{\mathbf{u}\}$ ,  $\mathbf{u} \notin R$  stejněměrně repelentní vzhledem k  $R$ , bod  $\mathbf{u}$  nazveme *stejněměrně repulsivní vzhledem k množině  $R$* .

**Věta 2.1** (Fernandes a Zanolin [10]). *Necht'  $\mathbf{u} \in \partial\Omega$ . Pokud existují*

- okolí  $\mathcal{O}$  bodu  $\mathbf{u}$  v množině  $\Omega$ ,
- spojitě diferencovatelná funkce  $V : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}$ ,
- spojitá funkce  $\psi : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$

takové, že

- (i)  $V(\mathbf{u}) = 0$ ,  $V(\mathbf{x}) < 0$  pro všechny  $\mathbf{x} \in \mathcal{O} \cap \text{int } \Omega$ ;
- (ii)  $\dot{V}(t, \mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V(\mathbf{x})}{\partial x_i} f_i(t, \mathbf{x}) \leq V(\mathbf{x})\psi(t)$  pro všechny  $(t, \mathbf{x}) \in \mathbb{R}_+ \times \mathcal{O}$ ;
- (iii)  $\int_0^\infty \psi(\sigma) d\sigma = \infty$ ,  $\inf \left\{ \int_\tau^t \psi(\sigma) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} > -\infty$ ;

pak bod  $\mathbf{u}$  je stejněměrně repulsivní vzhledem k množině  $\text{int } \Omega$ .

V práci [10] byla dokázána poněkud obecnější věta. Uvedená speciální formulace však stačí pro odvození výsledků této kapitoly.

**Definice 2** ([22]). Systém (2.1) s  $\Omega = \text{cl } \mathbb{R}_+^n$  se nazývá *permanentní*, pokud existuje kompaktní množina  $X \subseteq \mathbb{R}_+^n$  taková, že:

- (i) Ke každému řešení  $\mathbf{x}(\cdot)$  problému (2.1), (2.2) s počáteční hodnotou  $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}_+^n$  existuje taková hodnota  $T \geq t_0$ , že  $\mathbf{x}(t) \in X$  pro všechna  $t \geq T$ .
- (ii) Množina  $\partial\mathbb{R}_+^n \cap X$  je stejněměrně repelentní vzhledem k množině  $\text{int } \mathbb{R}_+^n$ .

Je-li  $X$  množina zavedená v předchozí definici, pak množina  $\partial\mathbb{R}_+^n \cap X$  je kompaktní. To znamená, že podmínka (ii) je splněna právě tehdy, když každý bod hranice  $\partial\mathbb{R}_+^n \cap X$  je stejněměrně repulsivní vzhledem k vnitřku  $\text{int } \mathbb{R}_+^n$ .

Tato poznámka spolu s Větou 2.1 umožňuje rozhodnout o permanenci systému (2.1).

## 2.2 Funkce třídy $\mathcal{A}$

Následující definice formalizuje pojem veličiny, která v čase kolísá kolem nějaké střední hodnoty, jejíž odchylky svým trváním ani velikostí nepřekročí „rozumné“ meze.

**Definice 3.** Řekneme, že funkce  $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$  je třídy  $\mathcal{A}$ , je-li spojitá, ohraničená a splňuje následující podmínky:

$$(A1) \text{ existuje } \bar{f} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(\sigma) d\sigma \in \mathbb{R},$$

$$(A2) \quad -\infty < \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma < \infty.$$

Podmínka (A1) zavádí střední hodnotu funkce  $f$ , podmínka (A2) vyjadřuje ohraničenost kolísání hodnot funkce  $f$  kolem této střední hodnoty. Následující tvrzení zavádí důležitou podmnožinu třídy  $\mathcal{A}$ .

**Tvrzení 1.** Nechť spojitá a ohraničená funkce  $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$  splňuje podmínku (A1). Existuje-li kladné číslo  $\omega$  takové, že ke každému  $t \in \mathbb{R}_+$  existuje číslo  $T = T(t) \in [t, t + \omega]$  splňující podmínku

$$\int_0^{T(t)} (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma = 0,$$

pak je splněna i podmínka (A2), tj.  $f \in \mathcal{A}$ .

*Důkaz.* Při označení  $\hat{f} = \sup\{|f(\sigma)| : \sigma \in \mathbb{R}_+\}$  zřejmě platí nerovnost  $\hat{f} + \bar{f} \geq 0$  a dále podle předpokladu dostaneme

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma &= \limsup_{t \rightarrow \infty} \left[ \int_0^{T(t)} (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma - \int_t^{T(t)} (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma \right] = \\ &= \limsup_{t \rightarrow \infty} \left[ (T(t) - t)\bar{f} - \int_t^{T(t)} f(\sigma) d\sigma \right] \leq \\ &\leq \limsup_{t \rightarrow \infty} \left[ (T(t) - t)(\bar{f} + \hat{f}) \right] \leq \omega(\bar{f} + \hat{f}) < \infty. \end{aligned}$$

Platnost nerovnosti  $-\infty < \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma$  lze ukázat podobně. Zbývající nerovnost v podmínce (A2) je triviální.  $\square$

Funkce mající vlastnost zavedenou v Tvrzení 1 mohou být charakterizovány jako proměnné veličiny které kolísají kolem nějakého dlouhodobého průměru a jejíž odchylka od něho v okamžiku  $t$  je vyrovnána v konečném čase  $T(t)$ . Nejjednoduššími příklady takových funkcí jsou funkce periodické a samozřejmě, jako jejich zvláštní případ, funkce konstantní:

**Tvrzení 2.** Buď  $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$  spojitá a  $\omega$ -periodická funkce. Pak  $f \in \mathcal{A}$  a

$$\bar{f} = \frac{1}{\omega} \int_0^{\omega} f(\sigma) d\sigma.$$

*Důkaz.* Funkce  $f$  je zřejmě ohraničená. Ověříme platnost podmínky (A1): Nechť  $[x]$  označuje celou část reálného čísla  $x$  a  $\hat{f} = \max \{|F(\sigma)| : \sigma \in [0, \omega]\}$ . Pak pro libovolné  $t > 0$  platí

$$\frac{1}{\omega} \leq \frac{\left[\frac{t}{\omega}\right]}{t} \leq \frac{1}{\omega} + \frac{1}{t}, \quad -\omega\hat{f} \leq \int_{\left[\frac{t}{\omega}\right]\omega}^t f(\sigma)d\sigma \leq \omega\hat{f}.$$

Odtud plyne, že

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(\sigma)d\sigma &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left( \int_0^{\left[\frac{t}{\omega}\right]\omega} f(\sigma)d\sigma + \int_{\left[\frac{t}{\omega}\right]\omega}^t f(\sigma)d\sigma \right) = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left( \left[\frac{t}{\omega}\right] \int_0^{\omega} f(\sigma)d\sigma + \int_{\left[\frac{t}{\omega}\right]\omega}^t f(\sigma)d\sigma \right) = \frac{1}{\omega} \int_0^{\omega} f(\sigma)d\sigma. \end{aligned}$$

Buď nyní  $t$  kladné číslo a položíme  $T(t) = \left[\frac{t}{\omega} + 1\right]\omega$ . Pak  $T(t) \in [t, t + \omega]$  a

$$\begin{aligned} \int_0^{T(t)} (f(\sigma) - \bar{f})d\sigma &= \left[\frac{t}{\omega} + 1\right] \int_0^{\omega} (f(\sigma) - \bar{f})d\sigma = \\ &= \left[\frac{t}{\omega} + 1\right] \left( \int_0^{\omega} f(\sigma)d\sigma - \omega\bar{f} \right) = \\ &= \left[\frac{t}{\omega} + 1\right] \left( \int_0^{\omega} f(\sigma)d\sigma - \omega \frac{1}{\omega} \int_0^{\omega} f(\sigma)d\sigma \right) = 0, \end{aligned}$$

takže podle Tvzení 1 funkce  $f$  splňuje i podmínku (A2). □

Následující tvrzení shrnují některé jednoduché vlastnosti funkcí třídy  $\mathcal{A}$ .

**Tvrzení 3.** Nechť  $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $f \in \mathcal{A}$ . Pak

1.  $\bar{f} = 0$  právě tehdy, když

$$-\infty < \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_0^t f(\sigma)d\sigma \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} \int_0^t f(\sigma)d\sigma < \infty.$$

2.  $\bar{f} > 0$  právě tehdy, když  $\int_0^{\infty} f(\sigma)d\sigma = \infty$ ,

$\bar{f} < 0$  právě tehdy, když  $\int_0^{\infty} f(\sigma)d\sigma = -\infty$ .

3. Je-li  $\bar{f} \geq 0$ , pak  $-\infty < \inf \left\{ \int_{\tau}^t f(\sigma)d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} \leq 0$ ,

je-li  $\bar{f} \leq 0$ , pak  $0 \leq \sup \left\{ \int_{\tau}^t f(\sigma)d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} < \infty$ .

4. Je-li  $g : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $g \in \mathcal{A}$ , pak  $f + g \in \mathcal{A}$  a  $\overline{f + g} = \bar{f} + \bar{g}$ .

*Důkaz.* První dvě části tvrzení jsou zřejmé.

Nechť  $\bar{f} \geq 0$ . Pak

$$\inf \left\{ \int_{\tau}^t f(\sigma) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} \leq \int_0^0 f(\sigma) d\sigma = 0.$$

Dále

$$\begin{aligned} \inf \left\{ \int_{\tau}^t f(\sigma) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} &= \\ &= \inf \left\{ \int_{\tau}^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma + \int_{\tau}^t \bar{f} d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} = \\ &= \inf \left\{ \int_{\tau}^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma + (t - \tau) \bar{f} : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} \geq \\ &\geq \inf \left\{ \int_{\tau}^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} + \inf \{ (t - \tau) \bar{f} : 0 \leq \tau \leq t < \infty \}. \end{aligned}$$

Platí  $\inf \{ (t - \tau) \bar{f} : 0 \leq \tau \leq t < \infty \} = 0$ , poněvadž  $\bar{f} \geq 0$ . Označme

$$f_* = \inf \left\{ \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma : t \geq 0 \right\},$$

$$f^* = \sup \left\{ \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma : t \geq 0 \right\},$$

a buďte  $\tau, t$  libovolná reálná čísla taková, že  $0 \leq \tau \leq t$ . Pak hodnoty  $f_*$  a  $f^*$  jsou konečné podle (A2) a

$$\int_{\tau}^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma = \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma - \int_0^{\tau} (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma \geq f_* - f^*.$$

Tedy

$$\inf \left\{ \int_{\tau}^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\} \geq f_* - f^* > -\infty.$$

Druhou implikaci třetí části tvrzení dokážeme podobně.

Nyní ukážeme platnost poslední části tvrzení. Z linearity integrálu a limity plyne, že funkce  $f + g$  splňuje podmínku (A1) a platí  $\overline{f + g} = \bar{f} + \bar{g}$ . Dále

$$\begin{aligned} \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (f(\sigma) + g(\sigma) - \bar{f} - \bar{g}) d\sigma &= \\ &= \liminf_{t \rightarrow \infty} \left( \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma + \int_0^t (g(\sigma) - \bar{g}) d\sigma \right) \geq \\ &\geq \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (f(\sigma) - \bar{f}) d\sigma + \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_0^t (g(\sigma) - \bar{g}) d\sigma > -\infty. \end{aligned}$$

Druhá nerovnost v podmínce (A2) je splněna triviálně a platnost třetí lze dokázat podobně jako platnost první nerovnosti.  $\square$

Pro další úvahy budou užitečná dvě následující technická tvrzení.

**Tvrzení 4.** Nechť funkce  $F : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  je taková, že funkce  $F(\cdot, x) \in \mathcal{A}$  pro každé  $x \in \mathbb{R}$  a funkce  $F(t, \cdot)$  je nerostoucí (resp. neklesající) pro každé  $t \in \mathbb{R}_+$ . Označme

$$\bar{F}(x) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, x) d\sigma$$

pro libovolné  $x \in \mathbb{R}$ . Pak je funkce  $\bar{F} : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  nerostoucí (resp. neklesající).

*Důkaz.* Nechť funkce  $F(t, \cdot)$  je nerostoucí a čísla  $x_1, x_2$  jsou taková, že  $x_1 < x_2$ . Pak  $F(t, x_1) \geq F(t, x_2)$  pro každé  $t \geq 0$ . Odtud dále plyne

$$\frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, x_1) d\sigma \geq \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, x_2) d\sigma.$$

Limitním přechodem  $t \rightarrow \infty$  obdržíme dokazované tvrzení.  $\square$

**Tvrzení 5.** Buď  $n \in \mathbb{N}$  a nechť  $F : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  je taková funkce, že funkce  $F(\cdot, \mathbf{x}) \in \mathcal{A}$  pro každé  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  a funkce  $F(\cdot, \cdot)$  je lokálně lipschitzovská ve druhé proměnné stejnoměrně vzhledem k první, tj. ke každé kompaktní podmnožině  $C \subseteq \mathbb{R}^n$  existuje konstanta  $L_C$  taková, že  $|F(t, \mathbf{x}_1) - F(t, \mathbf{x}_2)| \leq L_C \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\|$  pro všechny  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2 \in C$ ,  $t \in \mathbb{R}_+$ . (Symbol  $\|\cdot\|$  označuje libovolnou normu na  $\mathbb{R}^n$  ekvivalentní s euklidovskou.)

Pro libovolný bod  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  označme

$$\bar{F}(\mathbf{x}) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, \mathbf{x}) d\sigma.$$

Pak je funkce  $\bar{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  spojitá.

*Důkaz.* Buď  $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$ ,  $\varepsilon > 0$  libovolné číslo a  $C \subseteq \mathbb{R}^n$  buď kompaktní množina taková, že  $\mathbf{x}_0 \in \text{int } C$ . Položme  $\delta = \varepsilon / L_C$ . Pak pro každý bod  $\mathbf{x} \in \text{int } C$  splňující podmínku  $\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\| < \delta$  platí

$$\begin{aligned} |\bar{F}(\mathbf{x}) - \bar{F}(\mathbf{x}_0)| &= \left| \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, \mathbf{x}) d\sigma - \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, \mathbf{x}_0) d\sigma \right| = \\ &= \left| \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t (F(\sigma, \mathbf{x}) - F(\sigma, \mathbf{x}_0)) d\sigma \right| = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left| \int_0^t (F(\sigma, \mathbf{x}) - F(\sigma, \mathbf{x}_0)) d\sigma \right| \leq \\ &\leq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t |F(\sigma, \mathbf{x}) - F(\sigma, \mathbf{x}_0)| d\sigma \leq \\ &\leq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t L_C \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\| d\sigma = L_C \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\| < \\ &< L_C \delta = \varepsilon, \end{aligned}$$

což znamená, že funkce  $\bar{F}(\cdot)$  je spojitá v bodě  $\mathbf{x}_0$ .  $\square$

## 2.3 Neautonomní model růstu jedné populace

Uvažujme následující počáteční problém

$$\dot{x} = xF(t, x), \quad (2.3)$$

$$x(0) = x_0 > 0, \quad (2.4)$$

kde  $F : \mathbb{R}_+^2 \rightarrow \mathbb{R}$  je taková funkce, že pro každé  $x \in \mathbb{R}_+$  je funkce  $F(\cdot, x) \in \mathcal{A}$ . Označme

$$\begin{aligned} \bar{F}(x) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, x) d\sigma, \\ F_*(x) &= \inf \left\{ \int_{\tau}^t F(\sigma, x) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\}, \\ F^*(x) &= \sup \left\{ \int_{\tau}^t F(\sigma, x) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\}. \end{aligned}$$

Předpokládejme, že počáteční problém (2.3), (2.4) má pro každou počáteční hodnotu  $x_0$  jediné úplné řešení  $x(\cdot)$  definované na intervalu  $[0, b)$ , kde  $b = b(x_0) > 0$ . Takový předpoklad je splněn např. v případě, že funkce  $F$  je lokálně lipschitzovská vzhledem k proměnné  $x$ .

Zřejmě platí

$$x(t) = x_0 \exp \left\{ \int_0^t F(\sigma, x(\sigma)) d\sigma \right\}$$

pro všechna  $t \in [0, b)$ , nebo poněkud obecněji

$$x(t) = x(\tau) \exp \left\{ \int_{\tau}^t F(\sigma, x(\sigma)) d\sigma \right\}$$

pro všechna  $0 \leq \tau \leq t < b$ . Z toho plyne, že  $x(t) \geq 0$  pro každé  $t \in [0, b)$ .

Na funkci  $F$  můžeme klást další podmínky:

(S1) Funkce  $F(t, \cdot)$  je nerostoucí pro každé  $t \in \mathbb{R}_+$ .

(S2a) Existuje konstanta  $k > 0$  taková, že  $\bar{F}(x) \geq 0$  pro každé  $x \in (0, k]$ .

(S2b) Existuje konstanta  $K > 0$  taková, že  $\bar{F}(x) \leq 0$  pro každé  $x \in [K, \infty)$ .

Rovnici (2.3) můžeme považovat za model vývoje velikosti  $x$  nějaké populace, jejíž růstový koeficient  $F$  (rozdíl porodnosti a úmrtnosti) se mění s časem a závisí na velikosti populace. Podle podmínky (S1) se v populaci může (ale nemusí — požadovaná monotonnost není ryzí) projevat vnitrodruhová konkurence. Podmínka (S2a) říká, že v malé populaci je tato konkurence slabá — průměrná porodnost je větší než průměrná úmrtnost; ve velké populaci je tomu podle podmínky (S2b) naopak.

Z třetí části Tvzení 3 plyne: Pokud funkce  $F$  splňuje podmínku (S2a), pak  $-\infty < F_*(k) \leq 0$ ; pokud funkce  $F$  splňuje podmínku (S2b), pak  $0 \leq F^*(K) < \infty$ . Pokud funkce  $F$  splňuje podmínku (S1), pak z Tvzení 4 plyne, že funkce  $\bar{F}$  je nerostoucí; pokud splňuje všechny tři podmínky (S1), (S2a) a (S2b), pak z monotonnosti funkce  $\bar{F}$  plyne, že  $K \geq k$ .

**Tvrzení 6.** Pokud funkce  $F$  splňuje podmínky (S1) a (S2a), pak existuje číslo  $T_1 \in [0, b)$  takové, že  $x(t) \geq x_0 \exp \{F_*(k)\}$  pro všechna  $t \in [T_1, b)$ .

Pokud funkce  $F$  splňuje podmínky (S1) a (S2b), pak  $b = \infty$  a existuje číslo  $T_2 \in [0, \infty)$  takové, že  $x(t) \leq x_0 \exp \{F^*(K)\}$  pro všechna  $t \in [T_2, \infty)$ .



*Důkaz.* Dokážeme druhou část tvrzení. První může být dokázána pomocí podobných argumentů s obrácenými nerovnostmi. Nechť tedy funkce  $F$  splňuje podmínky (S1) a (S2b).

Nechť nejprve  $x_0 > K$ . Pak buď  $x(t) > K$  pro všechna  $t \in [0, b)$ , anebo existuje číslo  $T_2 \in (0, b)$  takové, že  $x(T_2) \leq K$ .

V prvním případě využijeme podmínku (S1) a dostaneme

$$x(t) = x_0 \exp \left\{ \int_0^t F(\sigma, x(\sigma)) d\sigma \right\} \leq x_0 \exp \left\{ \int_0^t F(\sigma, K) d\sigma \right\} \leq x_0 \exp \{F^*(K)\}$$

pro všechna  $t \in [0, b)$ . Můžeme tedy položit  $T_2 = 0$ .

Ve druhém případě připustíme, že existuje číslo  $\tau_2 \in [T_2, b)$  takové, že

$$x(\tau_2) > K \exp \{F^*(K)\} \geq K.$$

Poněvadž funkce  $x(\cdot)$  je spojitá, existuje číslo  $t_2 \in (T_2, \tau_2)$  takové, že

$$x(t_2) = K \quad \text{a} \quad x(t) > K \quad \text{pro všechna } t \in (t_2, \tau_2).$$

Nyní platí

$$\begin{aligned} K \exp \{F^*(K)\} < x(\tau_2) &= x(t_2) \exp \left\{ \int_{t_2}^{\tau_2} F(\sigma, x(\sigma)) d\sigma \right\} \leq \\ &\leq K \exp \left\{ \int_{t_2}^{\tau_2} F(\sigma, K) d\sigma \right\} \leq K \exp \{F^*(K)\}. \end{aligned}$$

Tento spor dokazuje, že  $x(t) \leq K \exp \{F^*(K)\}$  pro všechna  $t \in [T_2, b)$ .

Nechť nyní  $x_0 \leq K$ . Můžeme položit  $T_2 = 0$  a zopakovat předchozí úvahy.

Zbytek druhé části tvrzení, tj.  $b = \infty$ , plyne z věty o prodlužování řešení (viz např. [16, II.3.2]).  $\square$

**Tvrzení 7.** Nechť  $\varepsilon$  je libovolné kladné číslo.

Pokud funkce  $F$  splňuje podmínky (S1) a (S2a), pak existuje číslo  $T_1 \in [0, b)$  takové, že  $x(t) \geq k \exp \{F_*(k)\} - \varepsilon$  pro všechna  $t \in [T_1, b)$ .

Pokud funkce  $F$  splňuje podmínky (S1) a (S2b), pak existuje číslo  $T_2 \in [0, \infty)$  takové, že  $x(t) \leq K \exp \{F^*(K)\} + \varepsilon$  pro všechna  $t \in [T_2, \infty)$ .

*Důkaz.* Nechť funkce  $F$  splňuje podmínky (S1) a (S2a). Pokud  $x_0 \geq k$ , pak první část tvrzení plyne bezprostředně z Tvrzení 6. Pokud  $\varepsilon > k \exp \{F_*(k)\}$ , pak první část tvrzení je triviální. Buď tedy  $x_0 < k$  a  $\varepsilon \leq k \exp \{F_*(k)\}$ . Poněvadž  $F_*(k) \leq 0$ , plyne z poslední nerovnosti

$$\begin{aligned} \varepsilon(\exp \{F_*(k)\} - 1) &\geq k \exp \{F_*(k)\} (\exp \{F_*(k)\} - 1) \\ \varepsilon(1 - \exp \{-F_*(k)\}) &\geq k(\exp \{F_*(k)\} - 1) \\ k - \varepsilon \exp \{-F_*(k)\} &\geq k \exp \{F_*(k)\} - \varepsilon. \end{aligned} \tag{2.5}$$

Připustíme, že  $x(t) \leq k - \varepsilon \exp \{-F_*(k)\}$  pro všechna  $t \geq 0$ . Pak z podmínky (S1) dostaneme

$$\begin{aligned} k - \varepsilon \exp \{-F_*(k)\} &\geq x(t) = x_0 \exp \left\{ \int_0^t F(\sigma, x(\sigma)) d\sigma \right\} \geq \\ &\geq x_0 \exp \left\{ \int_0^t F(\sigma, k - \varepsilon \exp \{-F_*(k)\}) d\sigma \right\} \end{aligned} \tag{2.6}$$

pro všechna  $t \geq 0$ . Ale podle podmínky (S2a) platí  $\bar{F}(k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\}) > 0$ , neboť

$$k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\} < k.$$

Z druhé části Tvrzení 3 nyní plyne, že pravá strana nerovnosti (2.6) diverguje do  $+\infty$ . Tento spor zaručuje existenci čísla  $T_1 \geq 0$  takového, že

$$x(T_1) > k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\}. \quad (2.7)$$

Připustíme nyní, že existuje číslo  $\tau_1 > T_1$  takové, že

$$x(\tau_1) < k \exp\{F_*(k)\} - \varepsilon. \quad (2.8)$$

Z nerovnosti (2.5) plyne, že  $x(\tau_1) < k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\}$ . Spojitost funkce  $x(\cdot)$  spolu s nerovností (2.7) implikuje existenci takového čísla  $t_1 \in (T_1, \tau_1)$ , že  $x(t_1) = k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\}$  a  $x(t) < k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\} < k$  pro všechna  $t \in (t_1, \tau_1)$ . Z podmínky (S1) dostaneme

$$\begin{aligned} x(\tau_1) &= x(t_1) \exp\left\{\int_{t_1}^{\tau_1} F(\sigma, x(\sigma)) d\sigma\right\} \geq \\ &\geq (k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\}) \exp\left\{\int_{t_1}^{\tau_1} F(\sigma, k) d\sigma\right\} \geq \\ &\geq (k - \varepsilon \exp\{-F_*(k)\}) \exp\{F_*(k)\} = k \exp\{F_*(k)\} - \varepsilon. \end{aligned}$$

Tato nerovnost je ve sporu s nerovností (2.8), takže první část tvrzení je dokázána.

Druhou část lze dokázat obdobně. □

Z posledního tvrzení bezprostředně plyne následující věta.

**Věta 2.2.** *Nechť funkce  $F$  splňuje podmínku (S1) a podmínku*

(S2) *Existuje konstanta  $K > 0$  taková, že  $\bar{F}(K) = 0$  a  $(x - K)\bar{F}(x) < 0$  pro všechna  $x \in \mathbb{R}_+$ ,  $x \neq K$ .*

*Je-li  $\varepsilon$  libovolné kladné číslo, pak existuje číslo  $T \geq 0$  (které může záviset na počáteční hodnotě  $x_0$  a na  $\varepsilon$ ) takové, že každé řešení  $x(\cdot)$  počátečního problému (2.3), (2.4) splňuje nerovnosti*

$$K \{\exp F_*(K)\} - \varepsilon \leq x(t) \leq K \exp\{F^*(K)\} + \varepsilon \quad \text{pro všechna } t > T.$$

Rovnici (2.3) s funkcí  $F$  splňující podmínky (S1) a (S2) můžeme také považovat za zobecnění věhlasné a široce studované Verhulstovy rovnice

$$\dot{x} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right). \quad (2.9)$$

V takovém případě je

$$\begin{aligned} F(t, x) &= F(x) = \bar{F}(x) = r \left(1 - \frac{x}{K}\right), \\ F_*(K) &= F^*(K) = 0. \end{aligned}$$

Z věty 2.2 nyní plyne známý výsledek: ke každému číslu  $\varepsilon > 0$  a každému řešení  $x(\cdot)$  rovnice (2.9) s počáteční hodnotou  $x(0) > 0$  existuje číslo  $T \geq 0$  takové, že  $K - \varepsilon \leq x(t) \leq K + \varepsilon$  pro všechna  $t \geq T$ , tj.  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = K$ . Tento výsledek také ukazuje, že odhad hranic řešení uvedený ve větě 2.2 je v jistém smyslu optimální.

Konstantu  $K$  z podmínky (S2) lze považovat za dlouhodobou střední kapacitu prostředí.

## 2.4 Neautonomní systém dravec-kořist

Uvažujme následující neautonomní systém obyčejných diferenciálních rovnic Kolmogorova typu

$$\dot{x} = xF(t, x, y), \quad \dot{y} = yG(t, x, y), \quad (2.10)$$

s počátečními podmínkami

$$x(0) = x_0 > 0, \quad y(0) = y_0 > 0. \quad (2.11)$$

O funkcích  $F, G : \mathbb{R}_+^3 \rightarrow \mathbb{R}$  předpokládáme, že pro všechna  $(x, y) \in \mathbb{R}_+^2$  splňují podmínku  $F(\cdot, x, y) \in \mathcal{A}$ ,  $G(\cdot, x, y) \in \mathcal{A}$ .

Zavedeme následující označení pro funkci  $F$

$$\begin{aligned} \bar{F}(x, y) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t F(\sigma, x, y) d\sigma, \\ F_*(x, y) &= \inf \left\{ \int_{\tau}^t F(\sigma, x, y) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\}, \\ F^*(x, y) &= \sup \left\{ \int_{\tau}^t F(\sigma, x, y) d\sigma : 0 \leq \tau \leq t < \infty \right\}, \end{aligned}$$

a analogická pro funkci  $G$ .

O funkcích  $F, G$  budeme předpokládat, že splňují následující podmínky:

- (P1) Existuje konstanta  $Y^*$  taková, že funkce  $F(t, \cdot, y)$  je nerostoucí pro všechna  $t \geq 0$  a  $y \in [0, Y^*]$ .
- (P2) Existuje konstanta  $K > 0$  taková, že  $(x - K)\bar{F}(x, 0) < 0$  pro všechna  $x \in \mathbb{R}_+$ ,  $x \neq K$ .
- (P3) Funkce  $F(t, x, \cdot)$  je nerostoucí pro všechna  $t, x \in \mathbb{R}_+$ .
- (P4) Funkce  $G(t, x, \cdot)$  je nerostoucí pro všechna  $t, x \in \mathbb{R}_+$ .
- (P5) Funkce  $G(t, \cdot, y)$  je neklesající pro všechna  $t, y \in \mathbb{R}_+$ .
- (P6) Existuje konstanta  $L > 0$  taková, že  $(x - L)\bar{G}(x, 0) > 0$  pro všechna  $x \in \mathbb{R}_+$ ,  $x \neq L$ .

Opět můžeme zdůraznit, že požadovaná monotonnost uvažovaných funkcí nemusí být ryzí.

Systém (2.10) s funkcemi  $F, G$  splňujícími podmínky (P1)–(P6) popisuje interakci predátora a jeho kořisti. Proměnná  $x$ , resp.  $y$ , označuje velikost populace kořisti, resp. predátora, funkce  $F$  a  $G$ , označují příslušné růstové koeficienty, které se v čase mění a závisí na velikostech obou interagujících populací.

Podmínky (P1) a (P4) říkají, že u obou populací se může projevit vnitrodruhová konkurence, v populaci predátora se neprojevuje vnitrodruhový mutualismus a v populaci kořisti se může projevit jen při velkém predančním tlaku. Podmínka (P2) zavádí „dlouhodobou střední kapacitu prostředí“ pro izolovanou populaci kořisti. Izolovaná populace kořisti (tj. populace v prostředí bez predátorů) se vyvíjí podle rovnice (2.3) s pravou stranou splňující podmínky (S1) a (S2). Podle podmínek (P3) a (P5) predátor může redukovat růst populace kořisti, populace kořisti může stimulovat růst populace predátora. Podmínka (P6) zavádí „dlouhodobou střední velikost populace kořisti“, která zaručí nevymírání populace predátora.

Dále budeme předpokládat, že funkce  $F, G$  vystupující v pravých stranách systému (2.10) jsou lokálně lipschitzovské vzhledem k proměnným  $x, y$  stejnoměrně v  $t$ . V důsledku toho jsou podle tvrzení 5 funkce  $\bar{F}$  a  $\bar{G}$  spojitě. Tento předpoklad zaručí, že počáteční problém (2.10), (2.11)

má jediné úplné řešení  $(x(\cdot), y(\cdot))$  definované na intervalu  $[0, b)$ ,  $b > 0$ , které spojitě závisí na počátečních podmínkách. Složky tohoto řešení zřejmě splňují relace

$$x(t) = x(\tau) \exp \left\{ \int_{\tau}^t F(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\},$$

$$y(t) = y(\tau) \exp \left\{ \int_{\tau}^t G(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\}$$

pro všechna  $0 \leq \tau < t$ . Tedy  $x(t) \geq 0$ ,  $y(t) \geq 0$  pro všechna  $t \in [0, b)$ . Dále ze spojitosti funkcí  $\bar{F}$ ,  $\bar{G}$  a podmínek (P2), (P6) plyne  $\bar{F}(K, 0) = 0$ ,  $\bar{G}(L, 0) = 0$ , takže vzhledem k třetí části tvrzení 3 platí nerovnosti

$$-\infty < F_*(K, 0) \leq F^*(K, 0) < \infty, \quad -\infty < G_*(L, 0) \leq G^*(L, 0) < \infty.$$

**Tvrzení 8.** Buďte  $(x(\cdot), y(\cdot))$  řešení počáteční úlohy (2.10), (2.11) a  $u(\cdot)$  řešení počáteční úlohy

$$\dot{u} = uF(t, u, 0), \quad u(0) = x_0.$$

Pak  $x(t) \leq u(t)$  pro všechna  $t \in [0, b)$ .

*Důkaz.* Tvrzení plyne ze známé srovnávací věty (viz např. [16, III.4.2]) a z podmínky (P3), která implikuje nerovnost

$$F(t, x, y) \leq F(t, x, 0) \text{ pro všechna } t, x, y \in \mathbb{R}_+.$$

□

Pro  $x \in \mathbb{R}_+$  označme

$$\mu(x) = \inf\{y : y \geq 0, \bar{G}(x, y) \leq 0\}.$$

Připouštíme také  $\mu(x) = \infty$ . Hodnota  $\mu(x)$  představuje maximální velikost populace predátora, která se může uživit kořisti o velikosti populace  $x$ . Z Tvrzení 4 a podmínky (P5) plyne, že funkce  $\mu$  je neklesající na intervalu  $[0, \infty)$ ; z podmínky (P6) plyne  $\mu(x) = 0$  pro  $0 \leq x \leq L$ .

**Tvrzení 9.** Existuje-li číslo  $\varepsilon > 0$  takové, že  $\mu(K \exp\{F^*(K, 0)\} + \varepsilon) < \infty$ , pak je každé řešení systému (2.10) ohraničené.

Hranice řešení jsou dány následovně: Buď  $(x(\cdot), y(\cdot))$  řešení problému (2.10), (2.11) a označme

$$K^* = K \exp\{F^*(K, 0)\} + \varepsilon, \quad M^* = \mu(K^*) \exp\{G^*(K^*, \mu(K^*))\}.$$

Je-li  $\delta$  libovolné kladné číslo, pak existuje číslo  $T_1 \geq 0$  (které může záviset na  $x_0, y_0, \varepsilon, \delta$ ) takové, že

$$x(t) \leq K^*, \quad y(t) \leq M^* + \delta$$

pro všechna  $t \geq T_1$ .

*Důkaz.* Vzhledem k tvrzením 7 a 8 existuje číslo  $\tau_1 \geq 0$  takové, že  $x(t) \leq K^*$  pro všechna  $t \geq \tau_1$ . Tedy  $G(t, x(t), y(t)) \leq G(t, K^*, y(t))$  pro všechna  $t \in [\tau_1, b)$ .

Buď  $v(\cdot)$  řešení počátečního problému

$$\dot{v} = vG(t, K^*, v), \quad v(\tau_1) = y(\tau_1).$$

Podle srovnávací věty platí nerovnost  $y(t) \leq v(t)$  pro všechna  $t \in [\tau_1, b)$ .

Buď  $\delta > 0$  libovolné číslo. Pak podle Tvrzení 7 a podmínky (P4) existuje číslo  $T_1 \geq \tau_1$  takové, že

$$v(t) \leq \mu(K^*) \exp\{G^*(K^*, \mu(K^*))\} + \delta$$

pro všechna  $t \geq T_1$ . Tím je důkaz úplný.

□

Je-li každé řešení systému (2.10) ohraničené, pak podle věty o prodlužování řešení platí  $b = \infty$ .

Předpoklad předchozího tvrzení má jednoduchou ekologickou interpretaci: omezená populace kořisti nemůže uživit neomezenou populaci predátora. Takový předpoklad je samozřejmě v přírodních společenstvech splněn.

**Věta 2.3.** *Nechť je splněn předpoklad Tvrzení 9 a platí alespoň jedna z následujících podmínek:*

(i) *Existuje číslo  $\delta > 0$  takové, že  $\bar{F}(0, M^* + \delta) > 0$ .*

(ii)  $\sup\{G(t, 0, 0) : t \geq 0\} < 0$ .

*Pak existují čísla  $K_* > 0$  a  $T_2 \geq 0$  taková, že  $x(t) \geq K_*$  pro všechna  $t \geq T_2$ .*

*Je-li splněna podmínka (i), pak číslo  $K_*$  bude dáno rovností (2.12); je-li splněna podmínka (ii), pak číslo  $K_*$  bude dáno rovností (2.13).*

*Důkaz.* Nechť platí podmínka (i). Ze spojitosti funkce  $\bar{F}$  plyne existence konstanty  $c > 0$  takové, že  $\bar{F}(x, M^* + \delta) > 0$  pro všechna  $x \in [0, c]$ . Předpokládejme, že  $x(t) \leq c$  pro všechna  $t \geq T_1$ , kde  $T_1$  je číslo zavedené v Tvrzení 9. Pak

$$c \geq x(t) = x(T_1) \exp \left\{ \int_{T_1}^t F(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\} \geq x(T_1) \exp \left\{ \int_{T_1}^t F(\sigma, c, M^* + \delta) d\sigma \right\}.$$

Ale podle druhé části Tvrzení 3 diverguje poslední výraz do  $+\infty$  pro  $t \rightarrow +\infty$ , neboť  $\bar{F}(c, M^* + \delta) > 0$ . Z tohoto sporu plyne existence čísla  $T_2 \geq T_1$  takového, že  $x(T_2) \geq c$ .

Buď  $v(\cdot)$  řešení počátečního problému

$$\dot{v} = vF(t, v, M^* + \delta), \quad v(T_2) = x(T_2).$$

Podle Tvrzení 6 je  $v(t) \geq x(T_2) \exp\{F_*(c, M^* + \delta)\}$  pro všechna  $t \geq T_2$ . Poněvadž  $F(t, x, y) \geq F(t, x, M^* + \delta)$  pro  $y \leq M^* + \delta$ , ze srovnávací věty plyne

$$x(t) \geq x(T_2) \exp F_*(c, M^* + \delta) \geq c \exp F_*(c, M^* + \delta).$$

Stačí tedy položit

$$K_* = c \exp\{F_*(c, M^* + \delta)\}. \quad (2.12)$$

Předpokládejme nyní, že platí podmínka (ii). Ze spojitosti funkce  $G$  plyne existence čísla  $d > 0$  takového, že

$$s = \sup\{G(t, d, 0) : t \geq 0\} < 0.$$

Bez újmy na obecnosti můžeme předpokládat, že  $d < K$ . Tvrzení 4 a 5 spolu s podmínkami (P1) a (P2) implikují existenci čísla  $e < Y^*$  takového, že

$$\bar{F}(x, e) > 0 \text{ pro všechna } x \in [0, d].$$

Podle třetí části Tvrzení 3 platí nerovnost  $d \exp\{F_*(d, e)\} > 0$ . Buď  $\gamma > 0$  takové číslo, že

$$d_1 = \min\{d, d \exp\{F_*(d, e)\} - \gamma\} > 0.$$

Označme dále

$$\begin{aligned} r &= \inf\{F(t, d, M^* + \delta) : t \geq 0\}, \\ q &= \frac{1}{s} \ln \frac{e}{M^* + \delta}, \\ p &= \min\{qr, qr + F_*(d, e)\}, \end{aligned}$$

a položme

$$K_* = \min\{d_1, d_1 \exp p\}. \quad (2.13)$$

Připusťme, že  $x(t) < d_1 \leq d$  pro všechna  $t \in [T_1, \infty)$ . Pak je funkce  $y(\cdot)$  klesající na intervalu  $[T_1, \infty)$ , neboť

$$\dot{y}(t) = y(t)G(t, x(t), y(t)) \leq y(t)G(t, d, 0) \leq y(t)s < 0$$

a tedy

$$\begin{aligned} y(t) &= y(T_1) \exp \left\{ \int_{T_1}^t G(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\} \leq (M^* + \delta) \exp \left\{ \int_{T_1}^t G(\sigma, d, 0) d\sigma \right\} \leq \\ &\leq (M^* + \delta) \exp \{(t - T_1)s\} \rightarrow -\infty \end{aligned}$$

pro  $t \rightarrow +\infty$ . Existuje tedy číslo  $\tau_1 \in [T_1, \infty)$  takové, že  $y(t) \leq e$  pro  $t \geq \tau_1$ . Odtud plyne, že pro  $t \geq \tau_1$  je  $F(t, x(t), y(t)) \geq F(t, x(t), e)$  a  $x(t) \geq w(t)$ , kde  $w(\cdot)$  je řešení počátečního problému

$$\begin{aligned} \dot{w} &= wF(t, w, e), \\ w(\tau_1) &= x(\tau_1). \end{aligned} \tag{2.14}$$

Podle Tvzení 7 existuje číslo  $\tau_2 \geq \tau_1$  takové, že  $w(t) \geq d \exp \{F_*(d, e)\} - \gamma \geq d_1$ . Tedy  $d_1 > x(t) \geq w(t) \geq d_1$ . Tento spor dokazuje existenci čísla  $T_2 \geq T_1$  takového, že  $x(T_2) \geq d_1$ .

Podobně lze ukázat, že ke každému  $\tau_3 \geq T_2$  takovému, že  $x(\tau_3) < d_1$ , existuje číslo  $\tau_4 \geq \tau_3$  takové, že  $x(\tau_4) \geq d_1$ .

Buďte  $T_2 \leq t_1 < t_2$  libovolná čísla taková, že  $x(t_1) = x(t_2) = d_1$  a  $x(t) < d_1$  pro  $t \in (t_1, t_2)$ .

Je-li  $y(t_1) > e$  a  $t_1 + q \leq t_2$ , pak platí

$$\begin{aligned} y(t_1 + q) &= y(t_1) \exp \left\{ \int_{t_1}^{t_1+q} G(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\} \leq \\ &\leq (M^* + \delta) \exp \left\{ \int_{t_1}^{t_1+q} G(\sigma, d, 0) d\sigma \right\} \leq (M^* + \delta) \exp \{qs\} = \\ &= (M^* + \delta) \exp \left\{ \ln \frac{e}{M^* + \delta} \right\} = e \end{aligned}$$

a

$$\begin{aligned} x(t_1 + q) &= x(t_1) \exp \left\{ \int_{t_1}^{t_1+q} F(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\} \geq d_1 \exp \left\{ \int_{t_1}^{t_1+q} F(\sigma, d, M^* + \delta) d\sigma \right\} \geq \\ &\geq d_1 \exp \{qr\}. \end{aligned}$$

Pro  $t \in [t_1 + q, t_2]$  platí nerovnost  $x(t) \geq w(t)$ , kde  $w(\cdot)$  je řešení rovnice (2.14) s počáteční podmínkou  $w(t_1 + q) = x(t_1 + q)$ , neboť  $y(\cdot)$  je klesající funkcí na intervalu  $[t_1, t_2]$  a  $y(t_1 + q) \leq e$ . Podle Tvzení 6,

$$w(t) \geq x(t_1 + q) \exp \{F_*(d, e)\} \geq d_1 \exp \{qr\} \exp \{F_*(d, e)\} \geq K_*.$$

Je-li  $y(t_1) \leq e$ , můžeme zopakovat předchozí výpočty, v nichž nahradíme výraz  $t_1 + q$  konstantou  $t_1$ .

Je-li  $y(t_1) > e$  a  $t_1 + q > t_2$ , pak

$$\begin{aligned} x(t) &= x(t_1) \exp \left\{ \int_{t_1}^t F(\sigma, x(\sigma), y(\sigma)) d\sigma \right\} \geq \\ &\geq d_1 \exp \left\{ \int_{t_1}^t F(\sigma, d, M^* + \delta) d\sigma \right\} \geq d_1 \exp \{(t - t_1)r\} \end{aligned}$$

pro  $t \in [t_1, t_2]$ . Poněvadž  $x(t) < d_1$ , musí platit  $r < 0$  a tedy

$$x(t) \geq d_1 \exp\{qr\} \geq K_*.$$

Odtud dostáváme  $x(t) \geq K_*$  pro všechna  $t \in [T_2, \infty)$ .  $\square$

Podmínka (i) spolu s tvrzením 5 implikuje existenci konstanty  $\alpha > 0$  takové, že  $\bar{F}(x, y) > 0$  pro všechna  $0 \leq x \leq \alpha$ ,  $0 \leq y \leq M^* + \delta$ . Tato podmínka tedy může být interpretována následujícím způsobem: dlouhodobý průměrný růstový koeficient malé populace kořisti je kladný i při velké (ale konečné) velikosti populace predátora. Taková podmínka může být splněna například tehdy, když kořist má nějaký úkryt; malá populace (ne větší než  $\alpha$ ) je před predátory skrytá. (Diskusi modelů typu dravec-kořist s úkrytem kořisti lze najít např. v [15]).

Podmínka (ii) spolu s podmínkou (P4) dává nerovnost  $G(t, 0, y) < 0$  pro všechna  $t \geq 0$  a  $y \geq 0$ . To znamená, že populace predátora vymírá v každém období, v němž není k dispozici žádná kořist. Podmínka (ii) je tedy splněna pro populaci predátora, který mimo uvažovanou populaci kořisti nemá dostatečné alternativní zdroje obživy.

Konstanta  $K_*$  vystupující ve větě 2.3 může být interpretována jako minimální velikost populace kořisti, která v popsaných společenstvech přežívá.

**Věta 2.4.** *Nechť jsou splněny předpoklady věty 2.3 a navíc platí*

$$\bar{F}(L, 0) + \bar{G}(K_*, 0) > 0. \quad (2.15)$$

*Pak je systém (2.10) permanentní.*

*Důkaz.* Ze spojitosti funkcí  $\bar{F}(\cdot, \cdot) + \bar{G}(\cdot, \cdot)$  a nerovnosti (2.15) plyne existence konstant  $\xi \in (0, K_*)$  a  $\eta > 0$  takových, že

$$\bar{F}(L + \xi, \eta) + \bar{G}(K_* - \xi, \eta) > 0.$$

Označme

$$\psi(t) = F(t, L + \xi, \eta) + G(t, K_* - \xi, \eta).$$

Pak  $\psi \in \mathcal{A}$  a

$$\bar{\psi} > 0, \quad (2.16)$$

podle čtvrté části Tvrzení 3.

Buď  $X = [K_*, K^*] \times [0, M^* + \delta]$ . Podle výsledků druhého oddílu stačí ukázat, že každý bod  $\mathbf{u} = (u, 0)$  s  $K_* \leq u \leq K^*$  je stejnoměrně repulsivní vzhledem k množině  $\text{int } \mathbb{R}_+^2$ . K tomu využijeme větu 2.1.

Buď nejprve  $\mathbf{u} = (u, 0)$  s  $K_* \leq u < L + \xi$ . Položme

$$V(x, y) = -xy, \quad \mathcal{O} = (K_* - \xi, L + \xi) \times [0, \eta].$$

Pak

$$\begin{aligned} V(u, 0) &= 0, \\ V(x, y) &= -xy < 0 \quad \text{pro všechny } (x, y) \in (K_* - \xi, L + \xi) \times (0, \eta) = \mathcal{O} \cap \text{int } \mathbb{R}_+^2 \end{aligned}$$

a

$$\begin{aligned} \dot{V}(t, x, y) &= -yxF(t, x, y) - xyG(t, x, y) \leq \\ &\leq V(x, y)(F(t, L + \xi, \eta) + G(t, K_* - \xi, \eta)) = \\ &= V(x, y)\psi(t) \quad \text{pro všechny } (t, x, y) \in \mathbb{R}_+ \times \mathcal{O}. \end{aligned}$$

(Poslední nerovnost plyne z (P1), (P3)–(P5).) Platnost podmínky (iii) z věty 2.1 plyne z Tvrzení 3 a nerovnosti (2.16). Předpoklady věty 2.1 jsou tedy splněny, což znamená, že bod  $\mathbf{u}$  je stejnoměrně repulsivní.

Buď nyní  $\mathbf{v} = (v, 0)$  s  $L + \xi \leq v \leq K^*$ . Poněvadž funkce  $\bar{G}(\cdot, \cdot)$  je spojitá (podle Tvzení 5) a platí  $\bar{G}(L + \xi, 0) > 0$  (podle podmínky (P6)), existují čísla  $\lambda \in (L, L + \xi)$  a  $\kappa > 0$  taková, že

$$\bar{G}(\lambda, \kappa) > 0.$$

Buď  $\gamma > 0$  libovolné číslo a položme

$$V_1(x, y) = -y, \quad \mathcal{O}_1 = (\lambda, K^* + \gamma) \times [0, \kappa).$$

Pak

$$\begin{aligned} V_1(v, 0) &= 0, \\ V_1(x, y) &= -y < 0 \\ &\text{pro všechny } (x, y) \in (\lambda, K^* + \gamma) \times (0, \kappa) = \mathcal{O}_1 \cap \text{int } \mathbb{R}_+^2 \end{aligned}$$

a

$$\begin{aligned} \dot{V}_1(t, x, y) &= -yG(t, x, y) = V_1(x, y)G(t, x, y) \leq \\ &\leq V_1(x, y)G(t, \lambda, \kappa) \quad \text{pro všechny } (t, x, y) \in \mathbb{R}_+ \times \mathcal{O}_1. \end{aligned}$$

(Poslední nerovnost plyne z (P4) a (P5).) Označme  $\psi_1(t) = G(t, \lambda, \kappa)$ . Funkce  $\psi_1$  podle tvrzení 3 opět splňuje podmínku (iii) z věty 2.1. Bod  $\mathbf{v}$  je tedy také stejnoměrně repulsivní a důkaz je úplný.  $\square$

Poznamenejme, že podmínka (2.15) je splněna zejména tehdy, když

$$\bar{F}(L, 0) > -\bar{G}(0, 0).$$

Vzhledem k poznámce před větou můžeme dostatečnou podmínku permanence číst: má-li populace kořisti nějaký úkryt nebo populace predátora nemá dostatečné alternativní zdroje potravy, pak populace kořisti o jisté minimální velikosti přežívá. Pokud navíc je dlouhodobá průměrná úmrtnost populace predátora živené tímto minimálním množstvím kořisti menší než dlouhodobý průměrný růstový koeficient izolované populace kořisti o takové velikosti, že umožňuje růst populace predátora, pak je uvažované společenstvo dravec-kořist permanentní.



## Kapitola 3

# Odhad parametrů konkrétního modelu

Cílem této kapitoly je popsat metodu, která vede k odhadu parametrů konkrétního systému diferenciálních rovnic popisujících interakci dravce a jeho kořisti na základě měřených dat. Konkrétní systém popsáný v následující části by měl modelovat dynamiku společenstva fytofágního roztoče *Calepitrimerus vitis* a dravého roztoče *Typhlodromus pyri* ve vinici.

Odhadnout parametry modelu dravec-kořist přímo z pozorovaných časových řad velikostí populací je problém dosud nevyřešený; několik dosud popsáných pokusů o řešení nestojí na rigorózních statistických základech [27, str. 278]. Jedinou mě známou výjimkou je článek [5]. Metoda v něm popsáná ovšem vyžaduje pozorování v ekvidistantních časových krocích a takové pozorování není v případě společenstva roztočů na vinné révě k dispozici. Ve druhé části kapitoly jsou proto navrženy metody odhadu parametrů z dat získaných při polních pokusech. Tyto metody se řadí k *ad hoc* přibližným metodám, které sice nejsou ideální, ale jsou často jedinou cestou, jak vůbec nějaké výsledky získat [27, str. 283]. Ve třetí části je na simulovaných datech ukázána použitelnost metod; při simulacích byly generovány chyby pozorování, proces byl považován za přesný. V poslední části jsou odhadnuty parametry pro pozorované populace roztočů na dvou rozdílných jihomoravských vinicích.

### 3.1 Model

Při sestavení modelu vyjdeme z předpokladů, které byly zformulovány na základě pozorování:

1. Rychlost přírůstku velikosti samotné populace fytofága je úměrný její okamžité velikosti.
2. Úživnost vinice pro fytofága je prakticky neomezená, velikost jeho populace může překročit jakékoliv meze.
3. Není-li k dispozici kořist (fytofág), populace predátora vymírá a rychlost jejího zmenšování je úměrná její okamžité velikosti.
4. Část predátorem ulovené biomasy se přemění v biomasu predátora.
5. S rostoucí velikostí populace fytofága roste účinnost lovu predátora, tj. je-li k dispozici více kořisti, jeden predátor uloví za jednotku času více fytofágů.
6. Jeden predátor při nadbytku kořisti jí neuloví za jednotku času více, než je jistá hodnota, tzv. hladina nasycení.
7. Při malé velikosti populace fytofága dá predátor přednost alternativním zdrojům potravy (například částicím pylu) před energeticky náročným vyhledáváním kořisti.

Předpoklady 1. a 2. říkají, že populace fytofága za nepřítomnosti predátorů roste exponenciálně, tj. podle Malthusova zákona. Předpoklad 2. není biologicky realistický, jistá mez růstu musí existovat. Tato mez ovšem představuje takovou velikost populace fytofága, která ničí vinici, nejen snižuje výnos; má tedy „prakticky nekonečnou“ hodnotu vzhledem k jakékoliv „rozumné“ velikosti populace fytofága.

Podle předpokladu 3. nemůže populace predátora přežít bez lovu a konzumace fytofágů. Alternativní zdroje potravy z předpokladu 7. nejsou samy schopny zajistit reprodukci predátorů. Je-li k dispozici kořist (fytofág), vymírání se podle předpokladu 4. zpomaluje nebo populace predátora může dokonce růst.

Předpoklady 5.–7. popisují potravní strategii predátora.

Systém diferenciálních rovnic popisující dynamiku uvažovaného společenstva tedy bude mít tvar

$$\begin{aligned}\dot{x} &= r x - A\varphi(x) y, \\ \dot{y} &= -d y + \kappa A\varphi(x) y,\end{aligned}$$

kde  $x = x(t)$  označuje velikost populace fytofága v čase  $t$ ,  $y = y(t)$  velikost populace predátora v čase  $t$ ,  $r$  růstový koeficient populace fytofága za nepřítomnosti predátora,  $d$  koeficient mortality predátora za nepřítomnosti kořisti,  $\kappa$  efektivitu přeměny zničené kořisti na přírůstek populace dravce,  $A\varphi(x)$  počet fytofágů, které zničí jeden predátor za jednotku času při velikosti populace kořisti  $x$ , tzv. trofickou funkci nebo funkcionální odezvu predátora na kořist; přitom  $A$  vyjadřuje hladinu nasycení predátora.

Konstanty  $r$ ,  $d$ ,  $\kappa$ ,  $A$  jsou kladné; pokud by velikosti obou populací byly vyjádřeny např. jako celková biomasa, platilo by podle předpokladu 4. navíc  $0 < \kappa < 1$ . Funkce  $\varphi$  vyjadřuje množství kořisti zničené jedním predátorem při dané velikosti populace kořisti za jednotku času relativně vzhledem k hladině nasycení. O funkci  $\varphi$  budeme předpokládat, že je diferencovatelná (a tedy spojitá) na intervalu  $[0, \infty)$  a podle předpokladů 5. a 6. má vlastnosti

$$\varphi(0) = 0, \quad \varphi'(x) > 0 \text{ pro } x > 0, \quad \lim_{x \rightarrow \infty} \varphi(x) = 1.$$

První podmínka vyjadřuje samozřejmou skutečnost, že pokud není přítomna žádná kořist, predátor nic neuloví. Druhá podmínka — funkce  $\varphi$  je rostoucí — formalizuje předpoklad 5 a třetí podmínka vyjadřuje, že lovecká aktivita predátora roste jen k hladině nasycení. Podmínka 7. říká, že graf funkce  $\varphi$  je esovitá křivka; tj. jedná se o Hollingovu funkcionální odezvu typu III, sr. [2, 9.5]. Jednoduchou funkcí, která uvedené vlastnosti má, je funkce

$$\varphi(x) = \varphi_c(x) = 1 - e^{-cx^2},$$

kde  $c$  je kladná konstanta. Tuto funkci budeme v dalším používat. Celkem tedy dostáváme systém obyčejných diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned}\dot{x} &= r x - A\varphi_c(x) y, \\ \dot{y} &= -d y + \kappa A\varphi_c(x) y\end{aligned} \tag{3.1}$$

s počáteční podmínkou

$$x(t_0) = x_0 > 0, \quad y(t_0) = y_0 > 0. \tag{3.2}$$

Z tvaru systému je zřejmé, že první kvadrant je jeho invariantní množinou. Z počáteční podmínky (3.2) tedy plyne, že řešení systému (3.1) jsou nezáporná.

Z analýzy systému (3.1) (viz např. [49, kap. III]) plyne:

1. Při libovolných hodnotách parametrů  $r$ ,  $d$ ,  $\kappa$ ,  $A$ ,  $c$  existují počáteční hodnoty  $x_0$ ,  $y_0$  takové, že úloha (3.1), (3.2) má řešení  $x(\cdot)$ ,  $y(\cdot)$ , pro něž platí

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) = \infty.$$

2. Je-li  $K_O^\infty = r - \kappa A + d < 0$ , pak pro každé řešení úlohy(3.1), (3.2) platí

$$0 \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) < \infty.$$

V opačném případě existuje řešení takové, že

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \infty.$$

3. Je-li  $d < \kappa A$ , pak existují hodnoty  $x^* > 0$ ,  $y^* > 0$  takové, že  $x \equiv x^*$ ,  $y \equiv y^*$  je stacionárním řešením systému (3.1). Přitom

$$x^* = \varphi_c^{-1} \left( \frac{d}{\kappa A} \right), \quad y^* = \frac{\kappa r}{d} x^*.$$

V opačném případě neexistuje stacionární řešení systému (3.1) s oběma složkami kladnými.

4. Nechť  $d < \kappa A$ . Je-li  $K_S^* = \varphi_c(x^*) - x^* \varphi_c'(x^*) < 0$ , pak je stacionární řešení  $x \equiv x^*$ ,  $y \equiv y^*$  systému (3.1) lokálně asymptoticky stabilní. Je-li  $K_S^* > 0$ , je toto řešení nestabilní.

5. Nechť  $d < \kappa A$  a  $K_S^* \neq 0$ . Je-li

$$K_O^* = K_S^{*2} - \frac{4d}{r} x^* \varphi_c(x^*) \varphi_c'(x^*) > 0$$

je stacionární řešení  $x \equiv x^*$ ,  $y \equiv y^*$  systému (3.1) uzlem, je-li  $K_O^* < 0$  pak je ohniskem.

Vlastnost 1. lze interpretovat tak, že vývoj společenstva fytofágního a dravého roztoče závisí na počátečních velikostech populací. Samotná přítomnost predátorů nemusí zaručit udržení populace fytofágů na nějaké „přijatelné“ úrovni. V praxi to znamená, že vinnou révu nelze proti roztočům chránit pouze biologicky — introdukcí přirozeného nepřítelů škůdce.

Veličina  $r$  je maximální relativní přírůstek velikosti (tzv. biotický potenciál) populace fytofága, veličina  $\kappa A - d$  vyjadřuje biotický potenciál predátora, přírůstek velikosti jeho populace za nadbytku kořisti, tj. při jeho úplném nasycení. Vlastnost 2. říká, že pokud biotický potenciál predátora převyšuje biotický potenciál kořisti, přítomnost predátora „čas od času“ velikost populace predátora redukuje.

Vlastnost 3. specifikuje podmínky, za jakých mohou obě populace koexistovat a mít omezenou velikost. Zhruba řečeno, populace kořisti musí být natolik „výživná“, aby zajistila růst populace predátora. Poznamenejme, že z podmínky  $K_O^\infty < 0$  použité v 2. vlastnosti plyne  $d < \kappa A$ , tedy koexistence populací.

Je-li veličina  $K_S^*$  zavedená ve vlastnosti 4. záporná a tedy kladné stacionární řešení je lokálně asymptoticky stabilní, lze (např. počítačovou simulací) najít oblast přitažení stacionárního řešení. Tato informace umožní provádět integrovanou ochranu vinné révy proti roztočům — introdukovat přirozeného nepřítelů fytofágů a racionálními chemickými zásahy zredukovat velikost populace škůdce a nezlíknovit predátora tak, aby velikosti populací byly v oblasti přitažení stacionárního řešení. Pak již draví roztoči udrží množství škodlivých na hodnotách blízkých  $x^*$ . Tento způsob ochrany má samozřejmě smysl provádět pouze tehdy, když hodnota  $x^*$  je menší než hladina škodlivosti fytofága<sup>1</sup>.

Vlastnost 5. pouze upřesňuje, zda v případě možné stabilní koexistence populací bude stabilizovaného stavu dosaženo s výkyvy v početnostech nebo bez nich.

## 3.2 Způsoby odhadu parametrů

Předpokládejme, že máme dány hodnoty funkcí  $x$ ,  $y$  v přesných časových okamžicích (uzlových bodech)  $t_0, t_1, \dots, t_n$ . Označíme je  $x_i = x(t_i)$ ,  $y_i = y(t_i)$ ,  $i = 0, 1, \dots, n$ . Dále označíme  $\mathbf{t} = (t_0, t_1, \dots, t_n)$ ,  $\mathbf{x} = (x_0, x_1, \dots, x_n)$  a  $\mathbf{y} = (y_0, y_1, \dots, y_n)$ .

<sup>1</sup>Problematice škodlivosti fytofágních roztočů byly věnovány práce [I.(6)] a [III.(6)].

Při pevné volbě parametrů  $r, d, A, \kappa, c$  a počátečních hodnot  $x_0, y_0$  lze najít (přinejmenším numericky) hodnoty řešení počáteční úlohy (3.1), (3.2) v uzlových bodech. Označme je

$$\begin{aligned} X(t_i; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0), \\ Y(t_i; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0), \quad i = 0, 1, \dots, n. \end{aligned}$$

Položme

$$D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0) = \sum_{i=0}^n \left[ \left( \ln \frac{X(t_i; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0)}{x_i} \right)^2 + \left( \ln \frac{Y(t_i; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0)}{y_i} \right)^2 \right]. \quad (3.3)$$

Tato veličina vyjadřuje euklidovskou vzdálenost logaritmu měřených a vypočítaných souřadnic trajektorie systému (3.1) v uzlových bodech. Logaritmy používáme proto, že řešení systému (3.1) pro malé hodnoty proměnných  $x$  a  $y$  se příliš neliší od exponenciální funkce, a také proto, že logaritmická transformace je homeomorfismem vnitřku prvního kvadrantu na celou rovinu  $\mathbb{R}^2$ . (Logaritmy velikostí populací byly také použity pro analýzu populárních časových řad kožesin sněžných zajíců a rysů vykupovaných Společností Hudsonova zálivu v článku [41].)

Pro zjednodušení zápisu ještě označme

$$f(x, y; r, d, A, \kappa, c) = rx - A\varphi_c(x)y, \quad g(x, y; r, d, A, \kappa, c) = -d + \kappa A\varphi_c(x)y,$$

### 3.2.1 Využití numerického derivování

Z hodnot  $\mathbf{x}, \mathbf{y}$  lze vypočítat numericky přibližné hodnoty derivací funkcí  $x(\cdot), y(\cdot)$  v některých uzlových bodech. Například s využitím kvadratického interpolačního polynomu (sr. [37]) dostaneme

$$\dot{\xi}(t_i) \approx D\xi_i = \frac{\xi_{i+1}(t_i - t_{i-1})^2 + \xi_i(t_{i+1} - t_{i-1})(t_{i+1} + t_{i-1} - 2t_i) - \xi_{i-1}(t_{i+1} - t_i)^2}{(t_i - t_{i-1})(t_{i+1} - t_{i-1})(t_{i+1} - t_i)}, \quad i = 1, 2, \dots, n-1;$$

přitom symbol  $\xi$  nahrazuje libovolný ze symbolů  $x, y$ . Platí tedy přibližné rovnosti

$$\begin{aligned} Dx_i &\approx r x_i - A\varphi_c(x_i) y_i, \\ Dy_i &\approx -d y_i + \kappa A\varphi_c(x_i) y_i, \quad i = 1, 2, \dots, n-1. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Zvolme pevně kladnou konstantu  $c$ . Pak se na relace (3.4) můžeme dívat jako na lineární regresní modely s vysvětlovanými proměnnými  $Dx_i, Dy_i$  a s vysvětlujícími proměnnými  $x_i, y_i, \varphi_c(x_i)y_i$ . Z tohoto modelu lze vypočítat odhady parametrů  $r, d, A, \kappa$ , které označíme  $\tilde{r}_c, \tilde{d}_c, \tilde{A}_c$  a  $\tilde{\kappa}_c$ ; odhady  $\tilde{r}_c, -\tilde{d}_c, -\tilde{A}_c$  dostaneme přímo jako regresní koeficienty,  $\tilde{\kappa}_c$  jako zbývající regresní koeficient dělený odhadem  $-\tilde{A}_c$ .

Definujme funkci  $\Phi$  vztahem

$$\Phi(c) = \sum_{i=1}^{n-1} \left[ \left( Dx_i - f(x_i, y_i; \tilde{r}_c, \tilde{d}_c, \tilde{A}_c, \tilde{\kappa}_c, c) \right)^2 + \left( Dy_i - g(x_i, y_i; \tilde{r}_c, \tilde{d}_c, \tilde{A}_c, \tilde{\kappa}_c, c) \right)^2 \right];$$

jedná se o součet čtverců vzdáleností numericky vypočítaných a odhadnutých derivací funkcí  $x, y$  v uzlových bodech. Za odhad  $\hat{c}$  parametru  $c$  vezmeme takovou hodnotu, že

$$\Phi(\hat{c}) = \min \{ \Phi(c) : c \geq 0 \}, \quad (3.5)$$

pokud toto minimum existuje. Za odhady parametrů  $r, d, A, \kappa$  pak vezmeme  $\hat{r} = \tilde{r}_{\hat{c}}, \hat{d} = \tilde{d}_{\hat{c}}, \hat{A} = \tilde{A}_{\hat{c}}, \hat{\kappa} = \tilde{\kappa}_{\hat{c}}$ . Za odhad  $\hat{x}_0, \hat{y}_0$  počátečních hodnot  $x_0, y_0$  vezmeme takové hodnoty, které minimalizují vzdálenost (3.3), tj.

$$D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \hat{r}, \hat{d}, \hat{A}, \hat{\kappa}, \hat{c}, \hat{x}_0, \hat{y}_0) = \min \left\{ D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \hat{r}, \hat{d}, \hat{A}, \hat{\kappa}, \hat{c}, x_0, y_0) : x_0 > 0, y_0 > 0 \right\}, \quad (3.6)$$

pokud toto minimum existuje.

### 3.2.2 Využití numerické integrace

Integrací rovnic (3.1) v mezích od  $t_0$  do  $t_i$  s využitím podmínek (3.2) dostaneme

$$\begin{aligned} x(t_i) &= x_0 + r \int_{t_0}^{t_i} x(\tau) d\tau - A \int_{t_0}^{t_i} \varphi_c(x(\tau)) y(\tau) d\tau, \\ y(t_i) &= y_0 - d \int_{t_0}^{t_i} y(\tau) d\tau + A\kappa \int_{t_0}^{t_i} \varphi_c(x(\tau)) y(\tau) d\tau. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Zvolme opět pevně kladnou konstantu  $c$  a označme  $z(\cdot) = \varphi_c(x(\cdot))y(\cdot)$ . Přibližné hodnoty integrálů vystupujících v rovnostech (3.7) lze vypočítat numericky ze známých hodnot  $\mathbf{x}$ ,  $\mathbf{y}$ ,  $z_0 = z(t_0), \dots, z_n = z(t_n)$ . Označme  $I\xi_i$  přibližnou hodnotu integrálu  $\int_{t_0}^{t_i} \xi(\tau) d\tau$ . Například s využitím lichoběžníkového pravidla dostaneme

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_0} \xi(\tau) d\tau &= I\xi_0 = 0, \\ \int_{t_0}^{t_i} \xi(\tau) d\tau &\approx I\xi_i = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^i (t_j - t_{j-1})(\xi_j + \xi_{j-1}), \quad i = 1, 2, \dots, n; \end{aligned}$$

přítom symbol  $\xi$  zastupuje libovolný ze symbolů  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . Rovnosti (3.7) lze nyní přepsat na přibližné rovnosti

$$\begin{aligned} x_i &\approx x_0 + r Ix_i - A I z_i, \\ y_i &\approx y_0 - d Iy_i + \kappa A I z_i, \quad i = 0, 1, \dots, n, \end{aligned}$$

na něž se lze dívat jako na lineární regresní modely s vysvětlovanými proměnnými  $x_i$ ,  $y_i$  a s vysvětlujícími  $Ix_i$ ,  $Iy_i$ ,  $Iz_i$ . Z tohoto modelu lze vypočítat odhady parametrů  $r$ ,  $d$ ,  $A$ ,  $\kappa$  a počátečních hodnot  $x_0$ ,  $y_0$ , které označíme  $\hat{r}^c$ ,  $\hat{d}^c$ ,  $\hat{A}^c$ ,  $\hat{\kappa}^c$ ,  $\hat{x}_0^c$ ,  $\hat{y}_0^c$ .

Za odhad  $\hat{c}$  parametru  $c$  vezmeme takovou hodnotu, že

$$D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \hat{r}^c, \hat{d}^c, \hat{A}^c, \hat{\kappa}^c, \hat{c}, \hat{x}_0^c, \hat{y}_0^c) = \min \left\{ D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \hat{r}^c, \hat{d}^c, \hat{A}^c, \hat{\kappa}^c, c, \hat{x}_0^c, \hat{y}_0^c) : c > 0 \right\}, \quad (3.8)$$

pokud toto minimum existuje. Za odhady zbývajících parametrů pak vezmeme  $\hat{r} = \hat{r}^{\hat{c}}$ ,  $\hat{d} = \hat{d}^{\hat{c}}$ ,  $\hat{A} = \hat{A}^{\hat{c}}$ ,  $\hat{\kappa} = \hat{\kappa}^{\hat{c}}$ ,  $\hat{x}_0 = \hat{x}_0^{\hat{c}}$ ,  $\hat{y}_0 = \hat{y}_0^{\hat{c}}$ .

### 3.3 Simulace

Zvolíme parametry  $r$ ,  $d$ ,  $A$ ,  $\kappa$ ,  $c$ , počáteční hodnoty  $x_0$ ,  $y_0$  a uzlové body  $\mathbf{t} = (t_0, t_1, \dots, t_n)$ . Rungovou-Kuttovou metodou šestého řádu v Butcherově tvaru [1, str. 22] vypočítáme hodnoty

$$x_1, x_2, \dots, x_n, \quad y_1, y_2, \dots, y_n.$$

Z nich odhadneme parametry a počáteční hodnoty metodami popsanými v 3.2.1 a 3.2.2.

Pro konkrétní výpočet jsem zvolil  $n = 7$ ,  $\mathbf{t} = (0, 21, 41, 63, 84, 105, 126, 148)$  a parametry uvedené ve druhém sloupci první části tabulky 3.1<sup>2</sup>. K numerickému výpočtu derivací jsem použil kvadratickou interpolaci, k výpočtu integrálů lichoběžníkové pravidlo a k výpočtu hodnot  $X(t_i; \dots)$  a  $Y(t_i; \dots)$  zmíněnou Rungovu-Kuttovu metodu. Minima (3.5), (3.6) a (3.8) jsem hledal pomocí Newtonova iteračního procesu (funkce `nlm` v programovém balíku R-language). Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.1. Průběh funkcí  $x(\cdot)$ ,  $y(\cdot)$  s přesnými a odhadnutými parametry je na obrázku 3.1, přesná a odhadnuté trajektorie jsou na obrázku 3.2. Pro metodu využívající numerickou

<sup>2</sup>Hodnoty časů měření a parametrů jsou přibližně stejné jako hodnoty, vypočítané z dat získaných v roce 1987 na jihomoravské lokalitě Dobré Pole metodou popsanou v VI.(13)

Parametr	Přesná hodnota	Odhadnuté hodnoty	
		pomocí derivace	pomocí integrálu
$r$	0.04	0.0312	0.0427
$d$	0.007	0.00551	0.00760
$A$	0.7	0.451	0.747
$\kappa$	0.08	0.0891	0.0781
$c$	0.001	0.00139	0.000995
$x_0$	7	10.1	6.54
$y_0$	1	0.973	0.956
$x^*$	11.56	10.30	11.84
$y^*$	5.28	5.20	5.20
$K_S^*$	-0.109	-0.117	-0.113
$K_O^*$	-0.009	-0.011	-0.010
$K_O^\infty$	-0.009	-0.004	-0.008

Tabulka 3.1: Parametry modelu (3.1), (3.2) odhadnuté metodami popsány v 3.2.1 a 3.2.2

derivaci je vzdálenost bodů přesné trajektorie a trajektorie s odhadnutými parametry počítaná podle vzorce (3.3) rovna 0.295, maximální relativní chyba odhadnutého parametru je rovna 0.44 (odhad  $x_0$ ); pro metodu využívající numerickou integraci jsou tyto hodnoty 0.0465 a 0.09 (odhad  $d$ ). V tomto případě tedy druhá metoda dává lepší výsledek.













Pro přesné parametry modelu i pro oba odhady byly také vypočítány hodnoty stacionárního řešení  $x^*$ ,  $y^*$  a kvalitativní kriteria  $K_S^*$ ,  $K_O^*$  a  $K_O^\infty$ . Výsledky jsou uvedeny v druhé části tabulky 3.1. Vidíme, že obě metody poskytují poměrně dobré odhady stacionárního řešení; euklidovská vzdálenost stacionárního bodu a jeho odhadu je 1.26 v případě první metody a 0.29 v druhém. Metoda využívající numerickou integraci tedy opět dává lepší výsledky. Znaménka kriterií chování řešení jsou u obou metod správně.

V případě dat získaných nějakým měřením nebo pozorováním máme k dispozici vektor  $\mathbf{t} = (t_0, t_1, \dots, t_n)$  (časy sběru dat známe přesně), ale získané velikosti populací jsou zatíženy nějakou chybou způsobenou nepřesnostmi při pozorování a/nebo faktem, že velikosti reálných populací náhodně kolísají kolem teoretických hodnot, které deterministický model vyjadřuje. Poněvadž velikosti populací nemohou být záporné a lze očekávat, že náhodné odchylky od teoretických hodnot jsou tím větší, čím je větší velikost populace (ve větší populaci se nakumuluje více náhodných vlivů), je rozumné předpokládat, že náhodná chyba pozorování je multiplikativní, kladná a má střední hodnotu 1.

Pro ověření popsáných metod odhadu parametrů modelu (3.1), (3.2) z dat zatížených chybou, budeme tedy generovat hodnoty

$$X_1 = x_1\varepsilon_1, \dots, X_n = x_n\varepsilon_n, \quad Y_1 = y_1\eta_1, \dots, Y_n = y_n\eta_n,$$

kde  $x_1, \dots, x_n, y_1, \dots, y_n$  jsou teoretické velikosti populací získané způsobem popsáným výše a  $\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n, \eta_1, \dots, \eta_n$  jsou realizace náhodné veličiny z logaritmo-normálního rozdělení se střední hodnotou 1 a rozptylem 0.04, tj. s variačním koeficientem 0.2 (u pozorování biologických veličin bývá uváděna typická variabilita 20%). Tímto způsobem jsme nasimulovali třicet souborů dat a pro každý z nich jsme oběma uvedenými způsoby zkusili odhadnout parametry. Souhrnné výsledky simulací jsou uvedeny v tabulkách 3.2 a 3.3. Parametry není možno odhadnout v případě, že se nepodaří nalézt některé z minim (3.5), (3.6), (3.8) nebo odhad některého z parametrů vyjde jako nekladné číslo. Metoda 3.2.2 využívající numerické integrace vedla k cíli častěji (25krát), než metoda 3.2.1 využívající numerického derivování (16 krát, tj. jen o málo více než v polovině případů). Tento výsledek není překvapivý, neboť v případě 3.2.2 hledáme jedno minimum funkce jedné proměnné, v případě 3.2.1 hledáme minima dvě, z nichž jedno je minimem funkce dvou proměnných; navíc „numerický výpočet derivací je . . . hazardní operace, zvláště máme-li co činit s empirickými hodnotami malé přesnosti“ [37, str. 106].













Parametr	průměr	medián	minimum	maximum	histogram
$r$	0.0325	0.0324	0.0222	0.0598	
$d$	0.0109	0.00917	0.000251	0.0307	
$A$	0.898	0.415	0.3	3.23	
$\kappa$	0.121	0.116	0.0472	0.201	
$c$	0.00147	0.00128	0.000109	0.00369	
$x_0$	10.2	10.4	4.34	14.4	
$y_0$	1.04	0.976	0.816	2.07	
$x^*$	12.6	13.5	2.5	17.5	
$y^*$	5.68	4.64	3.49	21	
$K_S^*$	-0.128	-0.149	-0.205	-0.00677	
$K_O^*$	-0.145	-0.0468	-1.08	$4.32 \cdot 10^{-5}$	
$K_O^\infty$	-0.0553	-0.0118	-0.489	0.0154	

Tabulka 3.2: Statistické charakteristiky parametrů, počátečních hodnot, stacionárního bodu a kvalitativních charakteristik modelu (3.1), (3.2) odhadnutých metodou popsanou v 3.2.1 z třiceti simulovaných souborů dat. Všechny parametry byly kladné a obě minima (3.5), (3.6) byla nalezena pro 16 souborů dat

V případě, že obě metody k cíli vedou, není již tak jednoznačně možno říci, která dává lepší výsledek. Metoda využívající numerické integrace má menší relativní odchylku průměrné hodnoty všech odhadnutých parametrů s výjimkou parametru  $d$ . Odhad stacionární hodnoty  $x^*$  je lepší v případě metody s numerickým integrováním, odhad stacionární hodnoty  $y^*$  naopak. Z hlediska praktického využití (v integrované ochraně vinné révy) je důležitější znalost hodnoty  $x^*$  (množství škodlivých roztočů ve stabilizované populaci) než hodnoty  $y^*$ ; to opět mluví spíše pro metodu s numerickou integrací. Kritérium  $K_S^*$  lokální asymptotické stability stacionárního řešení má správné znaménko u obou metod i v případě hodnot extrémních, kritéria oscilace kolem stacionárního řešení  $K_O^*$  a kolem nekonečna  $K_O^\infty$  mají v extrémních případech nesprávná znaménka u obou metod odhadu. Predikce stabilizace populací roztočů je spolehlivější, než predikce oscilací. Pro praxi je samozřejmě predikce stabilizace podstatně důležitější; navíc z pozorovaných dat většinou není možné rozlišit (a ani to není nutné vědět), zda kolísání velikosti populace je náhodné, nebo je způsobeno vnitřní dynamikou populací.

### 3.4 Aplikace na reálná data a diskuse

Parametry modelu (3.1) publikované v článku [IV.(4)] byly odhadnuty na základě dat získaných z vinic na dvou jihomoravských lokalitách — Dobrém Poli a Pouzdřanech — v letech 1987–1989 způsobem popsaným v [VI.(13)]. Vinice v Dobrém Poli byla zdravá, s malým výskytem kadeřavosti, tj. choroby způsobené fytofágními roztoči *Calepitrimerus vitis*, na vinici v Pouzdřanech naopak tato choroba představovala velký problém. Údaje o velikosti populací roztočů *C. vitis* a

Parametr	průměr	medián	minimum	maximum	histogram
$r$	0.0413	0.0433	0.0273	0.0567	
$d$	0.0119	0.0111	0.000795	0.0325	
$A$	0.73	0.658	0.269	1.9	
$\kappa$	0.106	0.0875	0.0439	0.298	
$c$	0.00114	0.00104	0.000396	0.0027	
$x_0$	7.35	7	4.21	11.6	
$y_0$	0.967	0.932	0.5	1.59	
$x^*$	12.1	12.5	3.9	19.9	
$y^*$	5.82	4.91	3.39	11.3	
$K_S^*$	-0.123	-0.14	-0.213	-0.0134	
$K_O^*$	-0.13	-0.0556	-1.15	0.00226	
$K_O^\infty$	-0.0132	-0.0203	-0.0478	0.0172	

Tabulka 3.3: Statistické charakteristiky parametrů, počátečních hodnot, stacionárního bodu a kvalitativních charakteristik modelu (3.1), (3.2) odhadnutých metodou popsanou v 3.2.2 z třiceti simulovaných souborů dat. Všechny parametry byly kladné a minimum (3.8) bylo nalezeno pro 25 souborů dat

*Typhlodromus pyri* byly získávány v době vegetační sezóny (od druhé poloviny května do druhé poloviny října) ve zhruba třítydenních intervalech metodou popsanou v práci [47].

Metodou 3.2.2 byly pro data z roku 1989 odhadnuty parametry modelu (3.1), (3.2). Pozorované populační hustoty a jejich modelovaný vývoj s odhadnutými parametry pro obě lokality jsou zobrazeny na obr. 3.3 a 3.4. Shoda modelu a pozorování je lepší u zdravé vinice; lze však říci, že v obou případech model zachycuje přibližně správně alespoň základní kvalitativní charakteristiky vývoje populací — čas jejich extrémních hodnot. Odhadnuté parametry modelu a vypočítané kvalitativní charakteristiky metodou 3.2.2 jsou shrnuty v tabulce 3.4 a jsou zde porovnány s hodnotami publikovanými. Vzhledem k velkým rozptylům u publikovaných odhadů lze říci, že nově odhadnuté základní parametry populací  $r$ ,  $d$  (růstový koeficient fytofágů a koeficient úmrtnosti predátorů) se signifikantně neliší od publikovaných. Parametry  $A$  a  $c$  popisující odezvu predátora na přítomnost kořisti jsou v Pouzdřanech řádově odlišné od starších odhadů, parametr  $\kappa$  vyjadřující „výživnost“ kořisti pro dravce jsou řádově odlišné na obou lokalitách i od sebe navzájem. Hodnoty ukazatelů nejdůležitějších pro integrovanou ochranu vinné révy jsou ve všech případech stejné: hodnota stacionární velikosti populace fytofága  $x^*$  se řádově shoduje a znaménka kritéria lokální asymptotické stability stacionárního řešení  $K_S^*$  jsou shodná.

Tyto výsledky nepopírají dřívější závěry — *Typhlodromus pyri* je vhodným bioagens v integrované ochraně vinné révy proti kadeřavosti; jeho introdukce spolu s aplikací šetrných akaricidů, která ustaví vhodné počáteční velikosti populací roztočů, udrží množství fytofágů na ekonomicky přijatelné úrovni. Současně ale ukazují, že detailnější poznání predační aktivity a vlivu zkonsumované kořisti na dynamiku populace predátora pouze z pozorovaných časových řad velikostí populací je nespolehlivé. Důvodem může být skutečnost, že nízká hladina nasycení  $A$  a vysoký koeficient



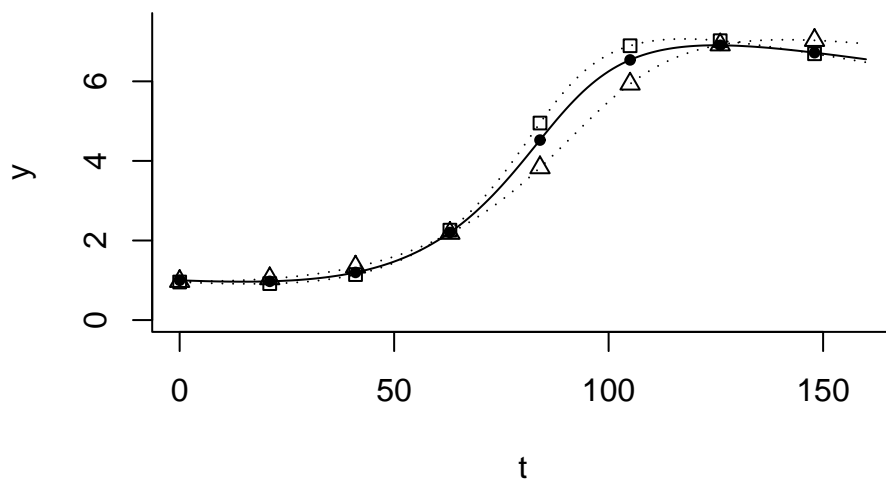
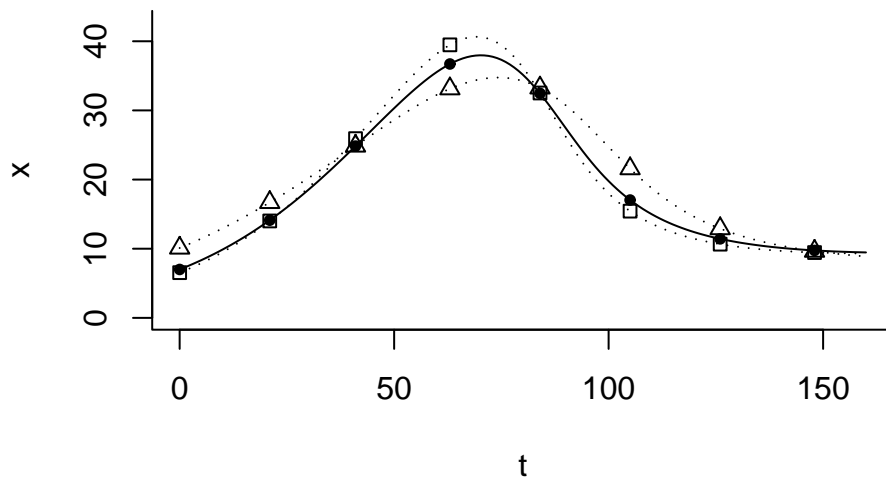
Parametr	Odhady uvedené v [IV.(4)]		Hodnoty odhadnuté na lokalitě	
	odhad	rozptyl	Dobré Pole	Pouzdrány
$r$	0.07	0.0004	0.051	0.0097
$d$	0.007	0.00006	0.017	0.0059
$A$	60	100	17	0.077
$\kappa$	0.0008	$10^{-8}$	0.062	0.36
$c$	0.00007	$4 \cdot 10^{-9}$	$3.8 \cdot 10^{-5}$	0.0011
$x_0$			1.8	3300
$y_0$			2.0	220
$x^*$	47		21	15
$y^*$	0.4		3.9	8.6
$K_S^*$	–		–	–
$K_O^*$	–		–	–
$K_O^\infty$	+		–	–

Tabulka 3.4: Parametry modelu (3.1), (3.2) uvedené v práci [IV.(4)] a odhadnuté metodou 3.2.2 pro data získaná na dvou různých vinicích v roce 1989.

přeměny zkonsumované kořisti na populaci predátora  $\kappa$  má na vývoj populace predátora zhruba stejný vliv, jako vysoká hodnota  $A$  a malá hodnota  $\kappa$ .

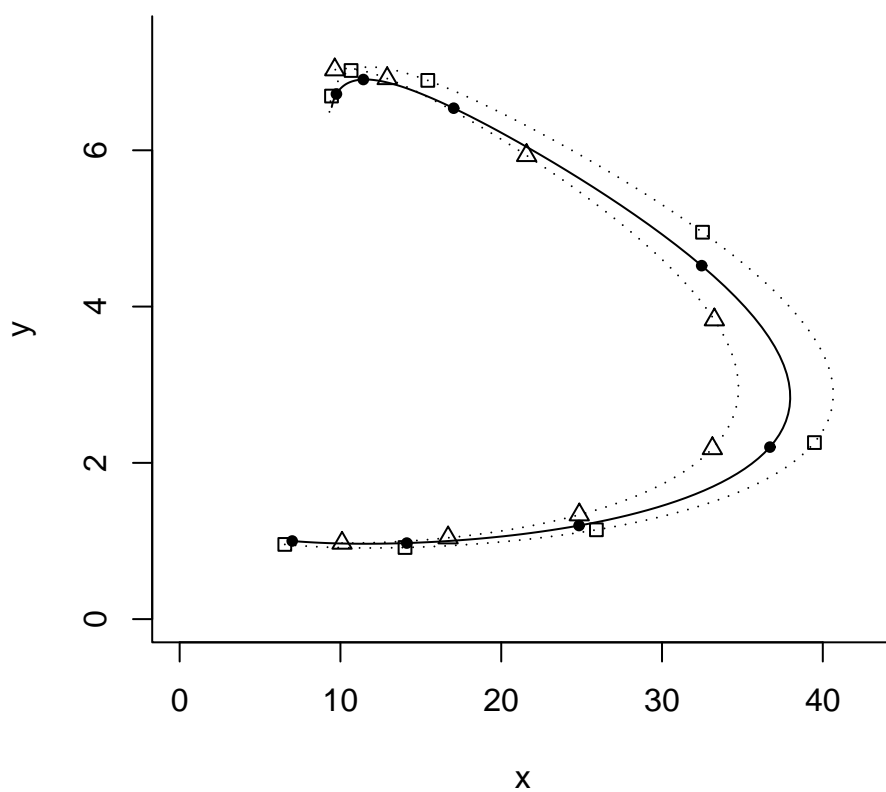
Bylo by možné očekávat, že v případě nadbytku kořisti je vyšší hladina nasycení predátora — dravec zabíjí více kořisti, ale konzumuje z ní jen „chutnější“ části. Tomu by dále odpovídala menší efektivita transformace zničené kořisti na populaci predátora. Odhadnuté parametry  $A$  a  $\kappa$  na lokalitě s nadbytkem kořisti (Pouzdrány) a na lokalitě s jejím nedostatkem (Dobré Pole) dávají výsledek opačný. Tento paradox je dalším důvodem pro opatrnost při interpretaci výsledků.

Jedním z důvodů nespolehlivosti dosažených výsledků může být také to, že na vinicích se vyskytovala v nezanedbatelné míře jiná skupina roztočů — svilušky — která je také kořistí roztočů *Typhlodromus pyri*. Adekvátní model by tedy měl zahrnovat tři rovnice, dvě popisující populace kořisti, jednu predátora. To by ovšem znamenalo do modelu zahrnout nejméně další tři parametry (růstový koeficient svilušek, hladinu nasycení predátora sviluškami a parametr nebo parametry popisující jeho loveckou strategii) a funkci, vyjadřující potravní preference predátora. Vytvoření takového modelu, navržení metody nebo metod odhadu jeho parametrů a jejich použití na měřená data ukazují možné cesty, jak pokračovat ve výzkumu problematiky této kapitoly. Sledovat první z nich je snadné, druhou možné a u třetí si bez podrobnější analýzy netroufám odhadnout její schůdnost.



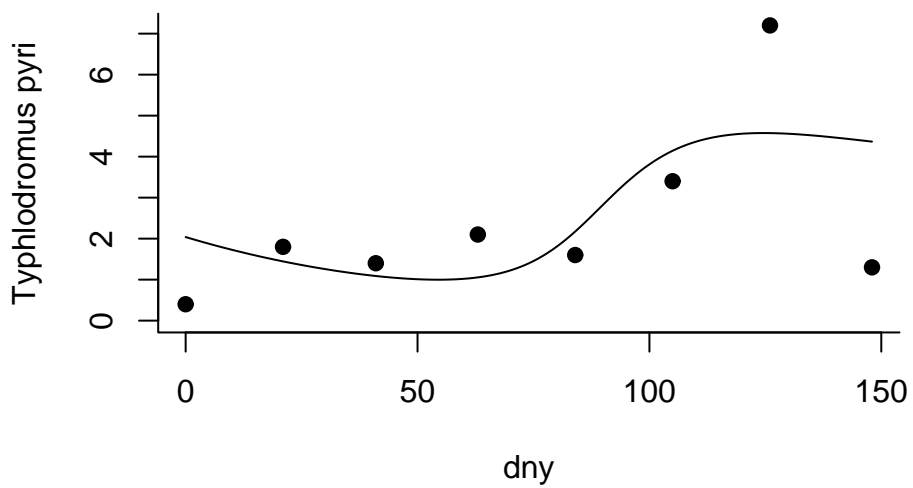
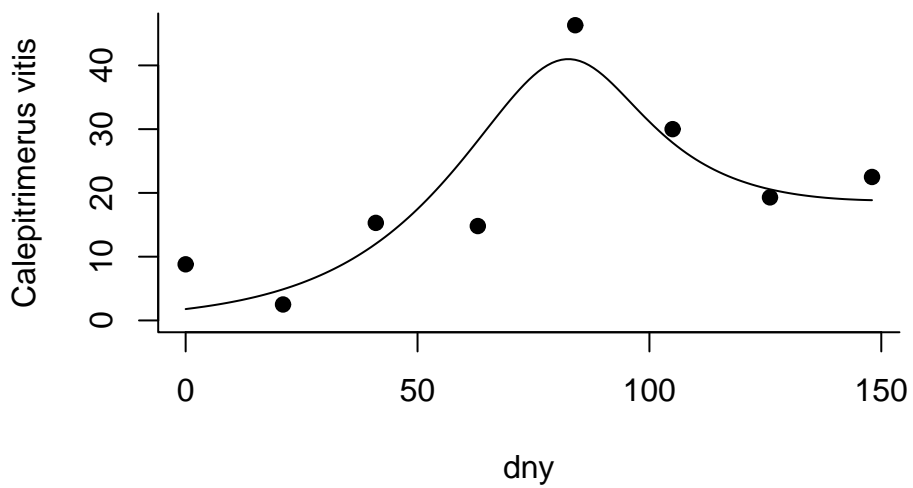
Obrázek 3.1: Průběh řešení počáteční úlohy (3.1), (3.2) s přesnými a odhadnutými parametry podle tab. 3.1

- přesné hodnoty,
- △···· hodnoty odhadnuté užitím numerické derivace
- hodnoty odhadnuté užitím numerické integrace.



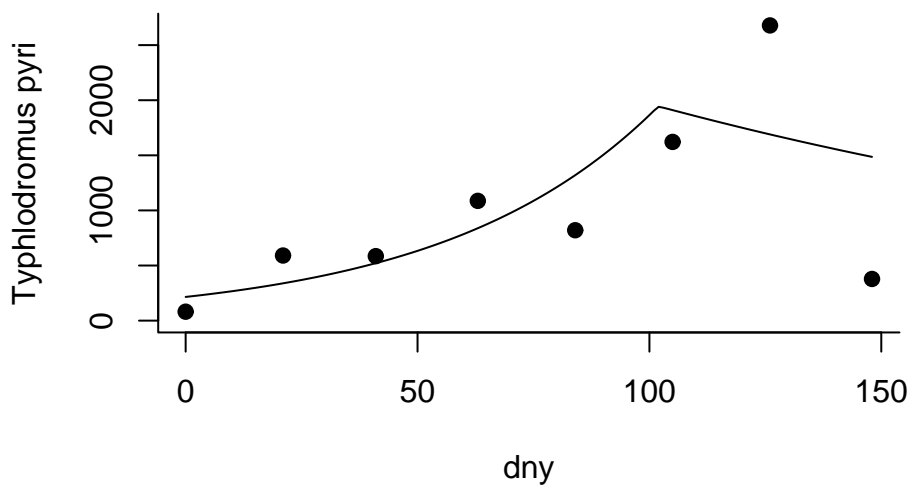
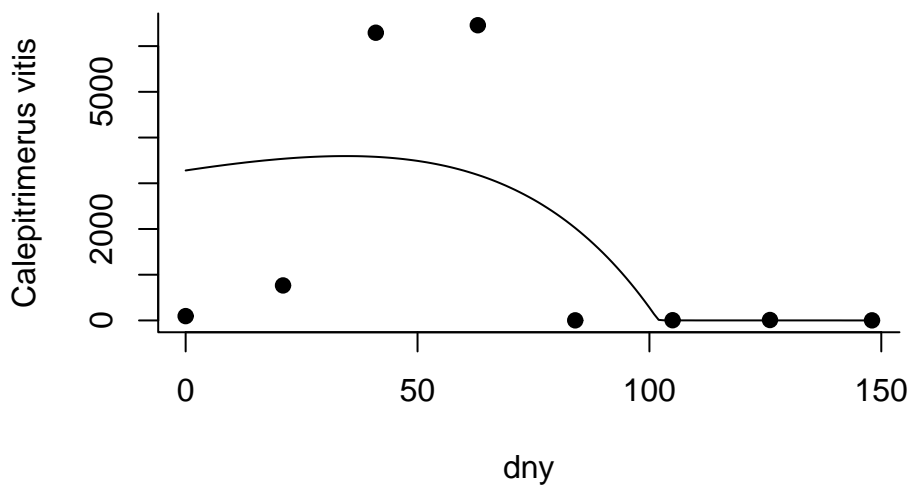
Obrázek 3.2: Trajektorie řešení počáteční úlohy (3.1), (3.2) s přesnými a odhadnutými parametry podle tab. 3.1

- přesné hodnoty,
- △····· hodnoty odhadnuté užitím numerické derivace
- hodnoty odhadnuté užitím numerické integrace.



Obrázek 3.3: Pozorované populační hustoty (v kusech na list) fytofágních a dravých roztočů na vinici u obce Dobré Pole v roce 1989 a průběh řešení počáteční úlohy (3.1), (3.2) s parametry odhadnutými metodou 3.2.2

- teoretický průběh,
- pozorované hodnoty.



Obrázek 3.4: Pozorované populační hustoty (v kusech na list) fytofágních a dravých roztočů na vinici v Pouzdřanech v roce 1989 a průběh řešení počáteční úlohy (3.1), (3.2) s parametry odhadnutými metodou 3.2.2

— teoretický průběh,  
 • pozorované hodnoty.



Část II

**Hematologie**

## Kapitola 4

# Sedimentace erythrocytů

V roce 1921 uveřejnil Robin Fahraeus rozsáhlou práci [9], v níž se podrobně zabýval schopností krve s přísadou antikoagulačního roztoku rozdělit se vlivem gravitace na tekutou část a krevní tělíška. Tím položil základ vyšetřování sedimentace erythrocytů. Toto vyšetření je jednoduchý a levný laboratorní test — do trubice se do určité výšky nalije krev a po jedné a po dvou hodinách se odečte výška kapaliny (krevní plazmy) nad suspenzí plazmy a červených krvinek. Je pozoruhodné, že po sedmdesáti letech rutinního vyšetřování nebyl znám přesný popis děje probíhajícího v sedimentační trubičce. Již Fahraeus zjistil, že rychlost sedimentace v čase zprvu narůstá k určité maximální hodnotě (1. fáze, fáze akcelerace), na ní nějakou dobu setrvá (2. fáze, lineární) a potom klesá k nule (3. fáze, zpomalování). Grafem časové závislosti výšky sloupce plazmy nad krevními tělíšky je tedy esovitá křivka. Rychlost sedimentace je ovlivněna hustotou erythrocytů, hustotou a viskozitou plazmy, velikostí erythrocytů, ale především schopností erythrocytů reverzibilně se shlukovat a tvořit různé velké agregáty, které sedimentují rychleji než jednotlivé krvinky. Agregace je způsobena bílkovinami plazmy — fibrinogenem, gamaglobuliny a imunoglobuliny. Vliv těchto bílkovin na sedimentaci však není jednoznačný; např. vyšší koncentrace fibrinogenu způsobí zvětšení agregátů, což sedimentaci urychluje, a současně zvětšení viskozity plazmy, což sedimentaci zpomaluje.

Aby bylo možné vlivy složek krve na sedimentaci kvantifikovat, bylo potřebné vytvořit matematický model procesu a na jeho základě určit ukazatele, které proces charakterizují podrobněji, než pouhé hodnoty poklesu erythrocytů ve dvou časových okamžicích.

Pohyb jedné částice způsobený gravitační a vztlakovou silou v klidné (neproudící) kapalině je popsán Stokesovým vzorcem [32, str. 153]

$$v_s = \frac{2(\rho_E - \rho_P)}{9\eta_P} g R_{0\text{ef}}^2, \quad (4.1)$$

kde  $v_s$  ... rychlost vertikálního pohybu částice,  
 $\rho_E$  ... hustota částice (v našem případě erythrocytu),  
 $\rho_P$  ... hustota kapaliny (v našem případě krevní plazmy),  
 $\eta_P$  ... viskozita kapaliny,  
 $g$  ... gravitační zrychlení,  
 $R_{0\text{ef}}$  ... efektivní poloměr částice;

efektivní poloměr je poloměr tuhé hladké koule o hustotě  $\rho_E$ , která by se v kapalině pohybovala stejnou rychlostí  $v_s$ .

V suspenzi — kapalině, v níž je rozptýleno větší množství částic — se jedna částice pohybuje rychlostí jinou, neboť na ni navíc působí síly způsobené prouděním kapaliny kolem ostatních částic. Její rychlost je tedy

$$v = Q v_s,$$

kde  $Q$  je koeficient změny rychlosti (v našem případě zpomalení sedimentační rychlosti), který je závislý na koncentraci částic (v našem případě hematokritu)  $H$ ,  $Q = Q(H)$ .



Při sedimentaci erythrocytů dochází k agregaci (shlukování) jednotlivých krvinek; v kapalině se tedy nepohybují částice o efektivním poloměru  $R_{0\text{ef}}$ , ale menší počet větších částic o efektivním poloměru  $R_{\text{ef}}$ , který závisí na čase.

Rychlost  $v$  pohybu erythrocytů v krevní plazmě, tj. časově proměnná rychlost sedimentace, je tedy dána vztahem

$$v(t) = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q(H) R_{\text{ef}}(t)^2. \quad (4.2)$$

Téměř stejnou formuli odvodil Oka [35]; jeho se lišila v tom, že místo viskozity plazmy  $\eta_P$  použil viskozitu plné krve a v důsledku toho používal jiný tvar funkce  $Q$ . Z tohoto důvodu nebylo možné Okův model laboratorně ověřit, poněvadž viskozitu neproudící krve nelze změřit.

Označíme-li  $J = J(t)$  vzdálenost hladiny od rozhraní samotné kapaliny a suspenze (v našem případě výšku sloupce krevní plazmy nad sedimentujícími erythrocyty v sedimentační trubici), je

$$J(t) = \int_0^t v(\tau) d\tau. \quad (4.3)$$

Ve formuli (4.2) je třeba specifikovat funkce  $Q$  a  $R_{\text{ef}}$ . Funkce  $Q$  je definovaná na intervalu  $(0, 1)$ , je nezáporná (koncentrace částic v suspenzi nezmění jejich pokles na stoupání ani naopak), klesající (větší koncentrace částic způsobí zmenšení jejich rychlosti), při nulové koncentraci má jednotkovou hodnotu (nejsou-li přítomny jiné částice, rychlost poklesu jediné není ovlivněna), při plné koncentraci částic je nulová (není-li mezi částicemi kapalina, nemají se kam pohybovat), tj.

$$\lim_{H \rightarrow 0^+} Q(H) = 1, \quad \lim_{H \rightarrow 1^-} Q(H) = 0, \quad \frac{\partial Q}{\partial H} < 0; \quad (4.4)$$

nezápornost funkce  $Q$  je důsledkem těchto vlastností.

Efektivní velikost agregátu erythrocytů s časem roste (nové erythrocyty se připojují k agregátu), ale tento růst není neomezený (existuje nějaká mezní velikost agregátu  $R_{K\text{ef}}$ , při níž již není schopen vázat další erythrocyty), tj.

$$R_{\text{ef}}(0) = R_{0\text{ef}} > 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} R_{\text{ef}}(t) = R_{K\text{ef}}, \quad \frac{dR_{\text{ef}}(t)}{dt} > 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{dR_{\text{ef}}(t)}{dt} = 0.$$

Předpokládáme-li nakonec, že  $\varrho_E > \varrho_P$  (hustota klesající částice je větší než hustota kapaliny), dostaneme z rovností (4.2) a (4.3)

$$\frac{d^2}{dt^2} J(t) = \frac{d}{dt} v(t) = \frac{4(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q(H) R_{\text{ef}}(t) \frac{dR_{\text{ef}}(t)}{dt} > 0.$$

To znamená, že funkce  $J$  je konvexní. Můžeme ji tedy považovat za adekvátní popis akcelerační fáze sedimentace.

Na základě pozorování sedimentace 18 různých suspenzí o rozdílných viskozitách a hustotách kapaliny a tvarech rozptýlených částic určili Maude a Whitmore [26] tvar funkce  $Q$ :

$$Q(H) = (1 - H)^\beta, \quad (4.5)$$

kde  $\beta$  závisí na tvaru částic a pohybuje se v rozmezí od 4.15 (hladké disky v glycerolu) do 9.35 (hrubý akrylátový prach ve vodě). Tato empiricky získaná funkce má vlastnosti (4.4).

V naší studii jsme pozorovali sedimentaci erythrocytů promytých v Hanksově roztoku (aby se zabránilo tvorbě agregátů) pro koncentrace  $H \in [0.02, 0.55]$ . Pro naměřené hodnoty rychlosti sedimentace jsme lineární regresí našli jejich závislost na koncentraci ve tvaru

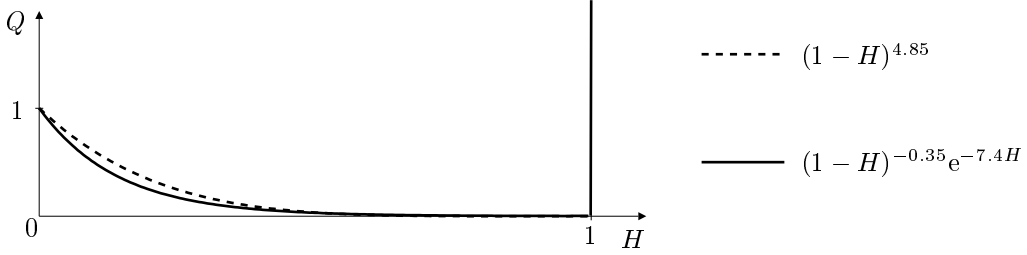
$$\ln v = 6.73 - 7.4H - 0.35 \ln(1 - H), \quad \text{tj.} \quad v = 6.73(1 - H)^{-0.35} e^{-7.4H}.$$

Z tohoto výsledku dostáváme rychlost sedimentace jednoho erythrocytu  $v_s = 6.73$  a funkci  $Q$  ve tvaru

$$Q(H) = (1 - H)^{-0.35} e^{-7.4H}, \quad (4.6)$$

Lineární regresí s nulovým absolutním členem, vysvětlující proměnnou  $\ln(1 - H)$  a vysvětlovanou  $\ln(v/6.73)$  jsme určili hodnotu  $\beta = 4.85$ , tedy hodnotu uvnitř intervalu uvedeného v [26]. Funkce  $Q$  daná rovností (4.6) lépe odpovídá pozorování (v rozsahu zkoumaných koncentrací), má však pouze první z vlastností (4.4), klesající je pro  $H \leq 0.9527$  a platí  $\lim_{H \rightarrow 1^-} Q(H) = \infty$ , viz obr. 4.1.

Rozdíl oproti [26] — rychlejší pokles sedimentační rychlosti s nárůstem koncentrace — lze vysvětlit tím, že erythrocyty nejsou tuhé částice.



Obrázek 4.1: Průběhy funkcí (4.5) s  $\beta = 4.85$  a funkce (4.6).

Základním problémem modelu akcelerační fáze sedimentace je určení efektivního poloměru erythrocytárních agregátů  $R_{\text{ef}}$ . Vyjdeme z předpokladu, že přírůstek velikosti agregátu za krátký časový interval délky  $\Delta t$  je úměrný této době růstu, tj.

$$R_{\text{ef}}(t + \Delta t) = R_{\text{ef}}(t) + \kappa \Delta t. \quad (4.7)$$

Koeficient úměrnosti  $\kappa$  sám závisí na velikosti agregátu,  $\kappa = \kappa(R_{\text{ef}})$  — nejrychleji se shlukují jednotlivé erythrocyty, k malému agregátu se nové erythrocyty připojují „ochotněji“ než k velkému, velké agregáty se mohou rozpadat. Jeden erythrocyt má efektivní poloměr  $R_{0\text{ef}}$ , funkce  $\kappa$  je tedy definovaná pro  $R_{\text{ef}}$  z intervalu  $[R_{0\text{ef}}, \infty)$  a má zde vlastnosti

$$\kappa(R_{\text{ef}}) \leq \kappa_0 = \kappa(R_{0\text{ef}}),$$

$$\text{existuje } R_{K\text{ef}} > R_{0\text{ef}}, \text{ že } (R_{\text{ef}} - R_{K\text{ef}})\kappa(R_{\text{ef}}) \leq 0;$$

$R_{K\text{ef}}$  představuje jakýsi kritický efektivní poloměr agregátu, jeho největší možnou velikost takovou, že menší agregáty jsou ještě stabilní. Nejjednodušší funkce s uvedenými vlastnostmi je lineární,

$$\kappa(R_{\text{ef}}) = \frac{\kappa_0}{R_{0\text{ef}} - R_{K\text{ef}}} (R_{\text{ef}} - R_{K\text{ef}}).$$

Dosazením tohoto výrazu do (4.7), úpravou a následným limitním přechodem  $\Delta t \rightarrow 0$  dostaneme diferenciální rovnici

$$\frac{d}{dt} R_{\text{ef}} = \frac{\kappa_0}{R_{0\text{ef}} - R_{K\text{ef}}} (R_{\text{ef}} - R_{K\text{ef}}), \quad (4.8)$$

k níž přísluší počáteční podmínka

$$R_{\text{ef}}(0) = R_{0\text{ef}}, \quad (4.9)$$

neboť na začátku procesu nejsou žádné shluky, pouze jednotlivé erythrocyty. Řešením počátečního problému (4.8), (4.9) je funkce

$$R_{\text{ef}}(t) = R_{K\text{ef}} - (R_{K\text{ef}} - R_{0\text{ef}}) \exp \left\{ -\frac{\kappa_0}{R_{K\text{ef}} - R_{0\text{ef}}} t \right\}.$$

Při označení

$$\alpha = \frac{R_{K\text{ef}} - R_{0\text{ef}}}{R_{0\text{ef}}}, \quad \lambda = \frac{R_{K\text{ef}} - R_{0\text{ef}}}{\kappa_0}$$

dostaneme řešení ve tvaru

$$R_{\text{ef}}(t) = R_{0\text{ef}} \left[ 1 + \alpha \left( 1 - e^{-t/\lambda} \right) \right]. \quad (4.10)$$

Dosazení (4.10) do (4.2) dává

$$v(t) = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q(H) R_{0\text{ef}}^2 \left[ 1 + \alpha \left( 1 - e^{-t/\lambda} \right) \right]^2 \quad (4.11)$$

takže z (4.3) dostaneme

$$J(t) = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q(H) R_{0\text{ef}}^2 \left[ (1 + \alpha)^2 t + \frac{\alpha\lambda}{2} \left( 4(1 + \alpha)e^{-t/\lambda} - \alpha e^{-2t/\lambda} - 3\alpha - 4 \right) \right]. \quad (4.12)$$

Parametry  $\alpha$  a  $\lambda$  charakterizují limitní velikost erythrocytárních agregátů a rychlost jejich tvorby, tedy procesy reálně v krvi probíhající. Představují tedy ony hledané ukazatele charakterizující sedimentaci erythrocytů. Jejich určení pro konkrétní vzorek krve proto může mít význam např. pro stanovení diagnózy.

Hodnoty funkce  $J$  jsou přímo měřitelné, hodnoty parametrů  $\varrho_E$ ,  $\varrho_P$ ,  $g$  jsou známé, viskozita plazmy  $\eta_P$  závisí známým způsobem na obsahu plazmatických bílkovin<sup>1</sup>. Ze Stokesova vzorce 4.1 a empirické hodnoty  $v_s = 6.73$  určíme  $R_{0\text{ef}}$ , funkci  $Q$  uvažujeme ve tvaru (4.6). Ve vyjádření (4.12) funkce  $J$  tak zůstávají neurčité pouze parametry  $\alpha$ ,  $\lambda$ . Lze je tedy vypočítat metodami nelineární regrese.

Model (4.12) popisuje pouze první, akcelerační, fázi sedimentace, při níž se tvoří agregáty erythrocytů. Není v něm totiž zahrnuto zvětšování koncentrace sedimentujících částic v suspenzi pod zvětšujícím se objemem kapaliny.

Označíme-li  $h$  výšku hladiny kapaliny a  $H_0$  počáteční koncentraci, je časově závislá koncentrace částic v suspenzi dána vztahem

$$H(t) = H_0 \frac{h}{h - J(t)}.$$

Podle (4.3) je  $v(t) = \dot{J}(t)$ ; dosazením do (4.11) dostaneme neautonomní diferenciální rovnici pro funkci  $J$ ,

$$\frac{dJ}{dt} = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q \left( H_0 \frac{h}{h - J} \right) R_{0\text{ef}}^2 \left[ 1 + \alpha \left( 1 - e^{-t/\lambda} \right) \right]^2,$$

příslušná počáteční podmínka je  $J(0) = 0$ .

Reálné procesy by však měly být popisovány rovnicemi autonomními. K tomuto účelu zavedeme nové proměnné

$$\tau = \frac{t}{\lambda}, \quad x = \alpha \left( 1 - e^{-\tau} \right), \quad y = \frac{J}{h};$$

$\tau$  představuje, zhruba řečeno, čas měřený v časových jednotkách tvorby erythrocytárních agregátů,  $x$  je relativní přírůstek velikosti agregátu za čas  $\tau$  a  $y$  je relativní výška sloupce plazmy nad rozhraním kapaliny a suspenze vzhledem k délce sedimentační trubice. Dále označme

$$\gamma = \frac{\lambda}{h} \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g R_{0\text{ef}}^2.$$

Pak je

$$\begin{aligned} \frac{dt}{d\tau} &= \lambda, \\ \frac{dx}{d\tau} &= \alpha e^{-\tau} = \alpha \left( 1 - \frac{x}{\alpha} \right) = \alpha - x, \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{1}{h} \frac{dJ}{dt} \frac{dt}{d\tau} = \frac{\lambda}{h} \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g R_{0\text{ef}}^2 (1 + x)^2 Q \left( H_0 \frac{h}{h - hy} \right) = \gamma (1 + x)^2 Q \left( \frac{H_0}{1 - y} \right). \end{aligned}$$

Dostáváme tak autonomní systém dvou obyčejných diferenciálních rovnic

$$\frac{dx}{d\tau} = \alpha - x, \quad \frac{dy}{d\tau} = \gamma (1 + x)^2 Q \left( \frac{H_0}{1 - y} \right) \quad (4.13)$$

<sup>1</sup>Této problematice byla věnována práce [III.(5)]

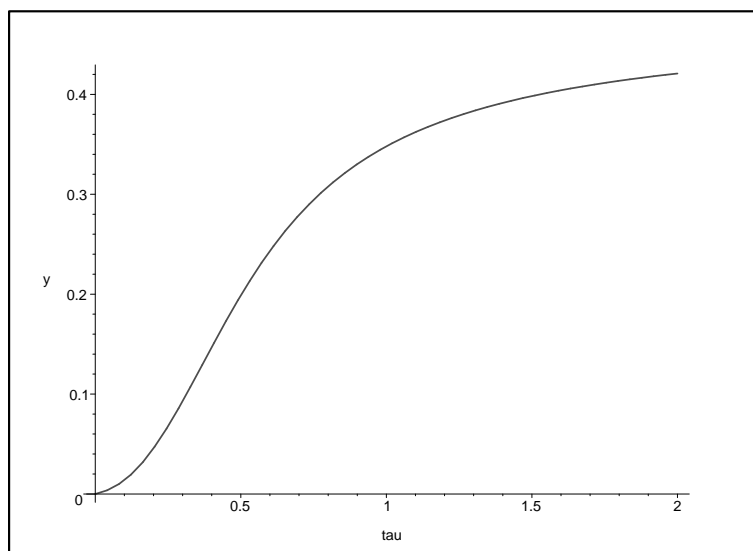
s počátečními podmínkami

$$x(0) = 0, \quad y(0) = 0. \quad (4.14)$$

Stavové proměnné jsou bezrozměrné, fázový prostor je  $[0, 1] \times [0, 1]$ , model obsahuje tři parametry  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $H_0$  a obecnou funkci  $Q$ , která musí splňovat podmínky (4.4).

Počítačové simulace ukazují, že model (4.13), (4.14) adekvátně popisuje kvalitativní chování sedimentace erythrocytů — grafem druhé složka řešení systému (4.13) je esovitá křivka. Výsledek jedné ze simulací s využitím programového systému Maple je uvedena na obr. 4.2.

```
> restart:with(DEtools):with(plots):
> Eq1:=diff(x(tau),tau)=alpha-x(tau);
> Eq2:=diff(y(tau),tau)=g*(1+x(tau))^2*Q(H0/(1-y(tau)));
      Eq1 :=  $\frac{d}{d\tau} x(\tau) = \alpha - x(\tau)$ 
      Eq2 :=  $\frac{d}{d\tau} y(\tau) = g(1+x(\tau))^2 Q\left(\frac{H0}{1-y(\tau)}\right)$ 
> Q:=H->(1-H)^beta;alpha:=10;g:=1;H0:=0.5;beta:=4;
      Q :=  $H \rightarrow (1-H)^\beta$ 
      alpha := 10
      g := 1
      H0 := 0.5
      beta := 4
> p:=dsolve({Eq1,Eq2,x(0)=0,y(0)=0},{x(tau),y(tau)},type=numeric):
> odeplot(p,[tau,y(tau)],0..2,thickness=3);
```



Obrázek 4.2: Numerické řešení počátečního problému 4.13, 4.14 pomocí programu Maple.

## Kapitola 5

# Separace kmenových buněk z periferní krve

Kmenové buňky periferní krve (PBSC, peripheral blood stem cells) se využívají při léčbě leukémií zhruba od počátku devadesátých let dvacátého století a postupně nahrazují kostní dřeň jako zdroj kmenových buněk. Je známo, že v krvi koluje malé množství kmenových buněk z kostní dřeně a že tento počet lze dramaticky zvýšit rozličnými mobilizačními stimuly [39]. Přesný mechanismus této mobilizace není dosud objasněn, přestože sběr a transplantace PBSC se již staly rutinní procedurou. Dosavadní výsledky (např. [19], [36], [40] a [48]) se zaměřovaly na statický popis procesu sběru PBSC v separátoru krevních buněk a jsou užitečné pro porovnávání různých procedur sběru; nepopisují však dynamiku tohoto komplexního procesu.

Jako první krok k jejímu porozumění byl vytvořen dynamický model popisující pohyb buněk mezi kostní dřeň, krví, separátorem a sběrným vakem, viz schéma na obr. 5.1. PBSC se tvoří v kostní dřeň a jsou odtud vyplavovány do krevního oběhu, současně také PBSC z krevního oběhu v kostní dřeň zanikají. Pacientova krev se nechá proudit přes separátor krevních buněk (zařízení, jehož hlavní součástí je centrifuga), v němž se provádí sběr PBSC pro následnou transplantaci. Krev s částečně odebranými PBSC je vrácena do vaskulárního systému pacienta.

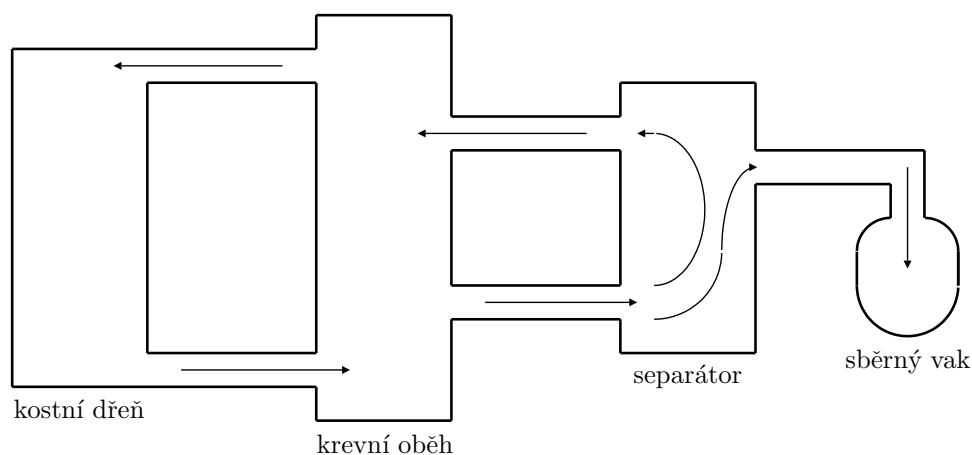
Pro sestavení matematického modelu tohoto procesu označme:

$V$  ... objem krve ve vaskulárním systému,

$N$  ... celkový počet PBSC,

$K$  ... koncentraci PBSC v krvi.

Tyto stavové veličiny jsou vázány jednoduchým vztahem  $N = VK$ . Hodnoty veličin  $N$  a  $K$  se



Obrázek 5.1: Schéma pohybu PBSC a jejich separace

mění s časem  $t$ , tj.  $N = N(t)$ ,  $K = K(t)$ . Předpokládáme, že koncentrace  $K(0)$  na začátku děje je rovna  $K_0$ . Veličiny  $V$  a  $K$  považujeme za měřitelné.

PBSC jsou vyplavovány do krevního oběhu z kostní dřeni nebo v ní zanikají. Označme rychlost tohoto procesu tvorby/mizení symbolem  $u$ . Hodnoty proměnné  $u$  vyjadřujeme počtem PBSC za jednotku času. Jedná-li se o vyplavování PBSC, je  $u$  kladné; v opačném případě je  $u$  záporné. Rychlost  $u$  se může v čase měnit, tj.  $u = u(t)$ . Změna  $\Delta u$  počtu PBSC ve vaskulárním systému za krátký časový interval délky  $\Delta t$  je rovna  $u(t)\Delta t$ . Odtud plyne (s využitím standardních postupů integrálního počtu), že celková změna počtu PBSC (tj. počet vytvořených zmenšený o počet zaniklých) od začátku do okamžiku  $t$  je dána integrálem

$$\int_0^t u(\tau) d\tau.$$

Označme nyní  $v$  rychlost průtoku krve separátorem (vyjádřenou v objemových jednotkách za jednotku času). Předpokládáme, že  $v$  je konstantní, tj. že závisí pouze na separátoru. Označme dále  $w_I$  rychlost vstupu PBSC do separátoru a  $w_O$  rychlost jejich výstupu ze separátoru. Tyto rychlosti vyjadřujeme počtem PBSC za jednotku času. Rychlost  $w_I$  je dána vztahem

$$w_I = w_I(t) = vK(t). \quad (5.1)$$

Předpokládejme, že PBSC jsou odseparovávány s účinností  $\alpha$ , tj.

$$w_O = \alpha w_I. \quad (5.2)$$

Účinnost separace  $\alpha$  může záviset na koncentraci  $K$  PBSC, tedy  $\alpha = \alpha(K) = \alpha(K(t))$ . Zřejmě je  $0 \leq \alpha \leq 1$  pro každé  $t \geq 0$ .

Nakonec označme  $M = M(t)$  celkový počet PBSC odseparovaných od začátku do okamžiku  $t$ , tj.

$$M(t) = \int_0^t w_O(\tau) d\tau.$$

Veličinu  $M$  lze změřit. Dosazením (5.1) a (5.2) do poslední rovnice dostaneme

$$M(t) = \int_0^t \alpha(K(\tau)) w_I(\tau) d\tau = \int_0^t v K(\tau) \alpha(K(\tau)) d\tau. \quad (5.3)$$

Celkový počet  $M$  odseparovaných PBSC zřejmě také splňuje vztah:

$$\begin{aligned} M(t) = & \text{počet PBSC ve vaskulárním systému na začátku procesu} + \\ & + \text{celkový počet vzniklých/zaniklých PBSC během procesu} - \\ & - \text{počet PBSC ve vaskulárním systému na konci procesu}. \end{aligned}$$

Tedy

$$M(t) = N(0) + \int_0^t u(\tau) d\tau - N(t) = V(K_0 - K(t)) + \int_0^t u(\tau) d\tau. \quad (5.4)$$

Z rovností (5.4) a (5.3) plyne následující integrální rovnice:

$$K(t) = K_0 + \frac{1}{V} \int_0^t [u(\tau) - vK(\tau)\alpha(K(\tau))] d\tau. \quad (5.5)$$

Abychom z této integrální rovnice mohli získat rovnici diferenciální (s níž se lépe pracuje), budeme předpokládat, že  $K$  je diferencovatelná funkce. Pak derivováním rovnice (5.5) podle času obdržíme následující počáteční problém pro obyčejnou diferenciální rovnici:

$$\frac{dK(t)}{dt} = -\frac{v}{V}K(t)\alpha(K(t)) + \frac{1}{V}u(t), \quad (5.6)$$

$$K(0) = K_0. \quad (5.7)$$

Nelineární rovnici (5.6) s obecnými funkcemi  $\alpha$  a  $u$  nelze explicitně vyřešit [16]. Proto celý problém nahradíme jeho „aproximací nultého řádu“, tj. budeme předpokládat, že jak účinnost separace  $\alpha$ , tak rychlost tvorby/zániku PBSC  $u$  jsou konstantní. Jinak řečeno, nahradíme proměnné veličiny  $\alpha$ ,  $u$  nějakou jejich střední hodnotou. Počáteční úloha (5.6), (5.7) přejde na lineární úlohu:

$$\frac{dK}{dt} = -\frac{\alpha v}{V}K + \frac{u}{V}, \quad K(0) = K_0,$$

kteřá má řešení:

$$K(t) = \frac{u}{\alpha v} + \left(K_0 - \frac{u}{\alpha v}\right)e^{-(\alpha v/V)t}. \quad (5.8)$$

Navíc, rovnice (5.4) se zjednoduší na:

$$M(t) = V(K_0 - K(t)) + ut. \quad (5.9)$$

Matematický model procesu separace — popis vývoje koncentrace PBSC ve vaskulárním systému a počtu odseparovaných PBSC — sestává ze dvou rovnic (5.8) a (5.9). Obsahuje měřitelné veličiny  $v$ ,  $V$ ,  $K_0$  a neznámé parametry  $u$ ,  $\alpha$ . Tyto parametry mohou být nalezeny jako řešení soustavy rovnic (5.8) a (5.9), které navíc splňuje podmínku  $0 \leq \alpha \leq 1$ .

Parametr  $u$  lze vyjádřit z rovnice (5.9):

$$u = \frac{M(t) - V(K_0 - K(t))}{t}.$$

Dosadíme-li ho do rovnice (5.8), dostaneme následující transcendentní rovnici pro neznámý parametr  $\alpha$ :

$$K(t) - K_0 e^{-(\alpha v/V)t} = \frac{M(t) - V(K_0 - K(t))}{\alpha v t} \left(1 - e^{-(\alpha v/V)t}\right),$$

kteřou lze řešit numericky. Pro praktický výpočet parametru  $\alpha$  jsme použili metodu „regula falsi“ [37].

Parametry  $u$  a  $\alpha$  jsou veličiny, které charakterizují dynamiku procesu separace;  $\alpha$  závisí nejen na separátoru (technickém zařízení), ale i na vlastnostech pacientovy krve,  $u$  vyjadřuje reakci pacientova organismu na stimulaci tvorby PBSC. V následném výzkumu byla sledována závislost těchto parametrů na rozmanitých složkách krve a na intenzitě mobilizačních stimulů. Jednalo se již o standardní statistické hodnocení.





Část III  
Analýza přežití

## Kapitola 6

# Přežívání homogenní populace

### 6.1 Deterministický popis procesu přežívání

Uvažujme kohortu, tj. populaci homogenní podle nějakého kritéria, v níž nedochází k rození nových jedinců a jejíž příslušníci hynou. Označme  $N = N(t)$  časově proměnnou velikost populace a  $\mu = \mu(t)$  koeficient úmrtnosti, tj. relativní počet jedinců zemřelých za jednotku času. Pak velikost populace v čase  $t + \Delta t$  bude

$$N(t + \Delta t) = N(t) - \mu(t)N(t)\Delta t.$$

Za předpokladu diferencovatelnosti funkce  $N$ ,  $N \in C^1[0, \infty)$ , dostaneme limitním přechodem  $\Delta t \rightarrow 0$  obyčejnou diferenciální rovnici

$$\dot{N} = -\mu(t)N, \quad (6.1)$$

k níž přísluší počáteční podmínka

$$N(0) = N_0. \quad (6.2)$$

Je-li funkce  $\mu : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}_+$  lokálně integrovatelná, má počáteční problém (6.1), (6.2) řešení

$$N(t) = N_0 \exp \left\{ - \int_0^t \mu(\tau) d\tau \right\}. \quad (6.3)$$

Proces přežívání charakterizovaný velikostí přežívající populace je tedy jednoznačně určen její počáteční velikostí  $N_0$  a koeficientem úmrtnosti  $\mu$ .

Model (6.1), (6.2) je neautonomní. Přírozené procesy by však měly být popsány autonomními rovnicemi, v nichž vystupují stavové proměnné modelovaného děje.

Stav vymírající (přežívající) kohorty vyjádříme její velikostí  $N$  a aktuálním koeficientem úmrtnosti  $\mu$ . Vývoj koeficientu úmrtnosti může záviset na velikosti populace (např. jedinci z větší populace mají menší přístup k omezeným zdrojům, což mohou být třeba léky, a tedy větší koeficient úmrtnosti, nebo naopak mohou více využívat vzájemnou pomoc a tak zmenšovat svou úmrtnost) a na něm samém (změna rizika úmrtí na nějakou chorobu může záviset na stadiu této choroby, tj. na současném riziku úmrtí). Změna koeficientu úmrtnosti nemusí záviset pouze na jeho aktuální velikosti a na aktuální velikosti populace, ale na jejich celém vývoji od počátku (některé vlivy na přežití se totiž mohou v průběhu času kumulovat nebo působit s jistým zpožděním). Budeme-li tedy předpokládat diferencovatelnost funkce  $\mu$ ,  $\mu \in C^1[0, \infty)$ , můžeme vývoj koeficientu úmrtnosti popsat funkcionální diferenciální rovnicí

$$\dot{\mu} = \Phi(N, \mu), \quad (6.4)$$

kde  $\Phi : (C^1[0, \infty))^2 \rightarrow \mathbb{R}$  je zobrazení takové, aby rovnice (6.4) s počáteční podmínkou

$$\mu(0) = \mu_0 \quad (6.5)$$

byla jednoznačně řešitelná.

Deterministický popis procesu přežívání je tedy dán soustavou obyčejné a funkcionální diferenciální rovnice

$$\begin{aligned}\dot{N} &= -\mu N, \\ \dot{\mu} &= \Phi(N, \mu)\end{aligned}\tag{6.6}$$

s počátečními podmínkami (6.2), (6.5).

## 6.2 Stochastický popis procesu přežívání

Proces přežití je charakterizován *časem přežití*  $T$ , což je kladná náhodná veličina interpretovaná jako čas od počátku (narození individua, začátek sledování, diagnóza nemoci ap.) do smrti jedince. Budeme předpokládat, že náhodná veličina  $T$  je spojitá, má distribuční funkci  $F$  a hustotu  $f$ , tj.

$$P(T < t) = F(t) = \int_0^t f(\tau) d\tau.$$

Přežívání lze také popsat *funkcí přežití*  $S = S(t)$ , definovanou vztahem

$$S(t) = 1 - F(t) = P(T \geq t),\tag{6.7}$$

kteřou lze interpretovat jako pravděpodobnost, že se jedinec dožije alespoň času  $t$  od počátku, nebo *rizikovou funkci*  $\lambda = \lambda(t)$ . Riziková funkce je definována jako intenzita pravděpodobnosti úmrtí, tj. pravděpodobnost, že jedinec přežije (krátký) časový interval délky  $\Delta t$  za předpokladu, že se dožil času  $t$ , je dána vztahem

$$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = \lambda(t)\Delta t.\tag{6.8}$$

Odtud dostaneme

$$\begin{aligned}\lambda(t) &= \frac{1}{\Delta t} P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = \frac{1}{\Delta t} P(T < t + \Delta t | T \geq t) = \\ &= \frac{1}{\Delta t} \frac{P(T < t + \Delta t)}{P(T \geq t)} = \frac{1}{S(t)} \frac{\int_0^{t+\Delta t} f(\tau) d\tau}{\Delta t}.\end{aligned}$$

Limitním přechodem  $\Delta t \rightarrow 0$  s využitím de l'Hospitalova pravidla dostaneme

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\dot{F}(t)}{S(t)} = -\frac{\dot{S}(t)}{S(t)}.\tag{6.9}$$

Jinak řečeno, funkce přežití je řešením obyčejné neautonomní diferenciální rovnice

$$\dot{S} = -\lambda(t)S.\tag{6.10}$$

Příslušná počáteční podmínka je

$$S(0) = P(T \geq 0) = 1,\tag{6.11}$$

podle předpokladu, že  $T$  je kladná náhodná veličina. Je-li riziková funkce  $\lambda$  lokálně integrovatelná, je řešením počátečního problému (6.10), (6.11) funkce

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(\tau) d\tau \right\}.\tag{6.12}$$

Pro zjednodušení zápisu je užitečné zavést *kumulativní rizikovou funkci*  $H$  rovností

$$H(t) = \int_0^t \lambda(\tau) d\tau. \quad (6.13)$$

Uvažujme opět přežívání jedinců z kohorty o počáteční velikosti  $N_0$ . Klasická nebo geometrická pravděpodobnost dožití času  $t$ , tedy  $S(t)$ , je poměrem velikosti kohorty přežívající v čase  $t$  a její počáteční velikosti,

$$S(t) = \frac{N(t)}{N_0}. \quad (6.14)$$

Porovnáním (6.3) a (6.12) nyní vidíme, že

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t \mu(\tau) d\tau \right\} = \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(\tau) d\tau \right\}.$$

Z této rovnosti plyne, že  $\mu = \lambda$  skoro všude na  $[0, \infty)$  a poněvadž jsme předpokládali, že koeficient úmrtnosti  $\mu$  je diferencovatelná (a tedy spojitá) funkce, můžeme na základě poslední rovnosti ztotožnit koeficient úmrtnosti a rizikovou funkci,  $\mu = \lambda$  a model (6.6) přepsat na tvar

$$\begin{aligned} \dot{N} &= -\lambda N, \\ \dot{\lambda} &= \Phi(N, \lambda), \\ N(0) &= N_0, \quad \lambda(0) = \lambda_0. \end{aligned} \quad (6.15)$$

Tento model je však příliš obecný; „použitelnou teorii“ z něj dostaneme specifikací operátoru  $\Phi$ .

### 6.3 Přežívání onkologických pacientů

Uvažujme onkologické pacienty, kteří jsou na počátku podrobeni nějakému léčebnému zákroku (operaci), který však nemusel odstranit všechny rakovinné buňky. Tvar jejich rizikové funkce odvodíme z předpokladu, že riziko úmrtí je úměrné rychlosti proliferace zbylých rakovinných buněk (recidiva nebo metastázy), tj.

$$\lambda(t) = \beta \dot{y}(t), \quad (6.16)$$

kde  $\beta$  je kladná konstanta a  $y = y(t)$  je velikost populace rakovinných buněk v čase  $t$ . Dostatečně jednoduchý a přitom adekvátní model růstu rakovinných buněk je Gompertzova křivka [24], tedy řešení počátečního problému pro obyčejnou diferenciální rovnici

$$\dot{y} = -ay \ln \frac{y}{b}, \quad y(0) = y_0, \quad (6.17)$$

takže

$$y(t) = b \exp \left\{ e^{-at} \ln \frac{y_0}{b} \right\};$$

přitom  $a > 0$  vyjadřuje teoretickou rychlost neomezeného růstu populace rakovinných buněk,  $b > 0$  její maximální možnou a  $y_0 > 0$  počáteční velikost. Dosazením do (6.16) dostaneme

$$\lambda(t) = -\beta ab \ln \frac{y_0}{b} \exp \left\{ e^{-at} \ln \frac{y_0}{b} - at \right\}. \quad (6.18)$$

Budeme předpokládat, že  $y_0 \ll b$  (což vyjadřuje známou skutečnost, že nádor roste z jedné nebo několika málo „zvrhlých“ buněk), nebo specifičtěji

$$\ln \frac{b}{y_0} > 1.$$

Pak můžeme zavést označení

$$\lambda^* = \frac{\beta ab}{e}, \quad t^* = \frac{1}{a} \ln \left( \ln \frac{b}{y_0} \right) \quad (6.19)$$

a po jednoduché úpravě vyjádřit rizikovou funkci (6.18) ve tvaru

$$\lambda(t) = \lambda(t; a, t^*, \lambda^*) = \lambda^* \exp \left\{ 1 - a(t - t^*) - e^{-a(t - t^*)} \right\} \quad (6.20)$$

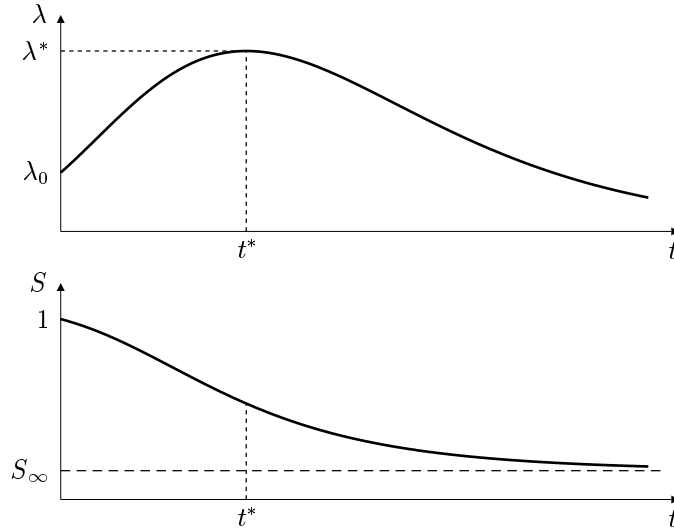
a kumulativní rizikovou funkci (6.13) ve tvaru

$$H(t) = H(t; a, t^*, \lambda^*) = \frac{e\lambda^*}{a} \left( \exp \left\{ -e^{-a(t - t^*)} \right\} - \exp \left\{ -e^{at^*} \right\} \right). \quad (6.21)$$

Parametry  $a$ ,  $t^*$ ,  $\lambda^*$  jsou kladné a snadno ověříme, že

$$\lambda^* = \max_{t > 0} \lambda(t), \quad t^* = \arg \max_{t > 0} \lambda(t);$$

průběh rizikové funkce a k ní příslušné funkce přežití je zobrazen na obr. 6.1. Funkce  $\lambda$  je na



Obrázek 6.1: Průběh rizikové funkce (6.20) a příslušné funkce přežití (6.12). Použité parametry byly  $a = 0.1$ ,  $t^* = 12$ ,  $\lambda^* = 0.07$ .

intervalu  $[0, \infty)$  kladná a má vlastnosti

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \lambda(t) = \lambda^* \exp \left\{ 1 + at^* - e^{at^*} \right\} < \lambda^*, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) = 0, \quad (6.22)$$

takže

$$0 = \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) < \lim_{t \rightarrow 0^+} \lambda(t) < \lambda^* = \max_{t > 0} \lambda(t).$$

Tyto nerovnosti lze interpretovat následujícím způsobem: největší riziko úmrtí na rakovinu nastává nějakou dobu po léčebném zákroku, poté toto riziko klesá a přibliží se k nule, tj. ne všichni onkologičtí pacienti musí na rakovinu zemřít. Tento závěr je v souladu s klinickým pozorováním (sr. např. [8]). Navíc

$$\int_0^{\infty} \lambda(t) dt = \lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = \frac{e\lambda^*}{a} \left( 1 - \exp \left\{ -e^{at^*} \right\} \right) < \infty,$$

což znamená, že relativní počet pacientů, kteří na rakovinu nezemřou, je vzhledem k (6.12) dán výrazem

$$S_{\infty} = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \exp \left\{ - \int_0^{\infty} \lambda(t) dt \right\} = \exp \left\{ \frac{e\lambda^*}{a} \left( \exp \left\{ -e^{at^*} \right\} - 1 \right) \right\}.$$

Nyní můžeme pro úplnost specifikovat zobrazení  $\Phi$  z modelu (6.15). Z (6.16) a (6.17) dostaneme

$$\begin{aligned} \dot{\lambda} = \beta \dot{y} &= \beta \frac{d}{dt} \left( -ay \ln \frac{y}{b} \right) = -\beta a y \left( \ln \frac{y}{b} + 1 \right) = \beta a^2 y \ln \frac{y}{b} \left( \ln \frac{y}{b} + 1 \right) = \\ &= a(\beta ab) \frac{y}{b} \ln \frac{y}{b} \left( \ln \frac{y}{b} + 1 \right). \end{aligned} \quad (6.23)$$

Funkci  $y$  vyjádříme z rovnosti (6.16):

$$y(t) = y_0 + \frac{1}{\beta} \int_0^t \lambda(\tau) d\tau,$$

takže

$$\frac{y}{b} = \frac{y_0}{b} + \frac{1}{\beta b} \int_0^t \lambda(\tau) d\tau. \quad (6.24)$$

Podle (6.19) je

$$\beta ab = e\lambda^*, \quad \frac{1}{\beta b} = \frac{e\lambda^*}{a}, \quad \frac{y_0}{b} = \exp \left\{ -e^{at^*} \right\}. \quad (6.25)$$

Označíme

$$\Phi_1(\lambda)(t) = \exp \left\{ -e^{at^*} \right\} + \frac{e\lambda^*}{a} \int_0^t \lambda(\tau) d\tau$$

a dosadíme (6.25) a (6.24) do (6.23). Tím dostaneme konkrétnější vyjádření modelu (6.15):

$$\begin{aligned} \dot{N} &= -\lambda N, \\ \dot{\lambda} &= ae\lambda^* \Phi_1(\lambda) \ln \Phi_1(\lambda) (1 + \ln \Phi_1(\lambda)). \end{aligned}$$

Příslušné počáteční podmínky vzhledem k (6.22) jsou

$$N(0) = N_0, \quad \lambda(0) = \lambda^* \exp \left\{ 1 + at^* - e^{at^*} \right\}.$$

Takto zapsaný model se dvěma stavovými proměnnými  $N$ ,  $\lambda$  a čtyřmi parametry  $a$ ,  $t^*$ ,  $\lambda^*$ ,  $N_0$  však neposkytuje nějaký rozumný vhléd do procesu přežívání. To by mohlo ukazovat, že volba stavových proměnných nebyla nejnvhodnější.

Za jednu ze stavových proměnných můžeme vzít funkci přežití  $S$  (což je na rozdíl od velikosti kohorty  $N$  bezrozměrná veličina), druhou by mohla být velikost populace rakovinných buněk  $y$  (což je veličina vyjadřující stav organismu a jejíž změny bezprostředně ovlivňují rizikovou funkci  $\lambda$ ). Do rovnice (6.10) postupně dosadíme (6.16), (6.17) a (6.25). Dostaneme

$$\dot{S} = -\lambda S = -\beta \dot{y} S = \beta ab S \frac{y}{b} \ln \frac{y}{b} = e\lambda^* S \frac{y}{b} \ln \frac{y}{b}.$$

Lineární transformace

$$\eta = \frac{y}{b}, \quad \tau = at$$

zavádí bezrozměrnou veličinu  $\eta$  a novou časovou jednotku závislou na rychlosti proliferace rakovinných buněk, tj. odvozenou z modelovaného procesu. Tato transformace převede předchozí rovnici na tvar

$$\frac{dS}{d\tau} = \frac{e\lambda^*}{a} S\eta \ln \eta$$

a Gompertzovu rovnici (6.17) na

$$\frac{d\eta}{d\tau} = -\eta \ln \eta.$$

Při označení

$$\alpha = \frac{e\lambda^*}{a}, \quad \eta_0 = \frac{y_0}{b} = \exp \left\{ -e^{at^*} \right\}$$

tak dostaneme model přežívání onkologických pacientů ve tvaru

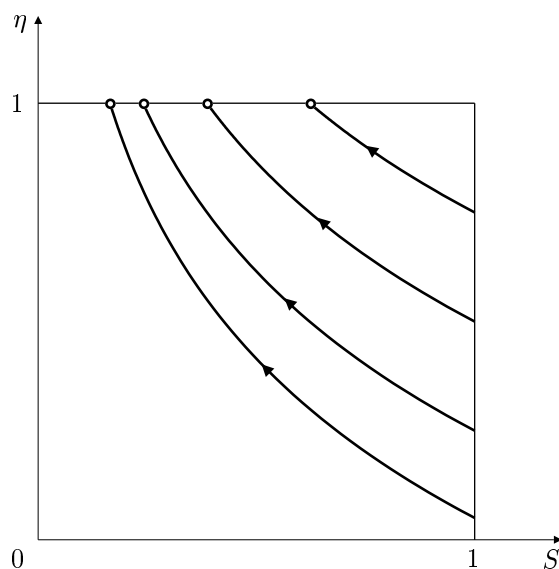
$$\begin{aligned} \frac{dS}{d\tau} &= \alpha S\eta \ln \eta, \\ \frac{d\eta}{d\tau} &= -\eta \ln \eta, \end{aligned} \tag{6.26}$$

$$S(0) = 1, \quad \eta(0) = \eta_0,$$

tedy model s dvěma bezrozměrnými stavovými proměnnými a dvěma parametry;  $S$  je funkce přežití,  $\eta$  charakterizuje proliferaci rakovinných buněk (metastázy), časová jednotka je určena rychlostí této proliferace. Ještě můžeme poznamenat, že příslušný fázový prostor je  $[0, 1] \times (0, 1]$  a trajektorie jsou popsány rovnicí

$$S(\eta) = e^{-\alpha(\eta-\eta_0)};$$

„fázový portrét“ systému (6.26) je na obr. 6.2. Počáteční hodnota proměnné  $\eta$  je poměrem množ-



Obrázek 6.2: „Fázový portrét“ systému (6.26). Použité parametry byly stejné jako u obr. 6.1.

ství rakovinných buněk neodstraněných při léčebném zákroku  $y_0$  (což je nějaké malé číslo) a maximální možné velikosti populace takových buněk  $b$ , tedy jakéhosi „zhoubného potenciálu“ nebo „agresivity“ rakovinného bujení; analogie s populační dynamikou umožňuje tuto veličinu interpretovat jako efektivitu využívání zdrojů organismu, v němž se choroba šíří. První kvalitativní důsledek našeho modelu tedy je, že s rostoucím vyčerpáváním organismu chorobou klesá schopnost přežití. To je samozřejmě triviální závěr. Ovšem kdyby ani ten z modelu neplynul, byl by to důvod k jeho zamítnutí. Nyní se můžeme odvozenou (sestrojenou) rizikovou funkcí dále zabývat. Prvním krokem ke kvantitativním závěrům je identifikace parametrů modelu na základě klinických dat.

## Kapitola 7

# Odhad funkce přežití a rizikové funkce

### 7.1 Neparametrické metody

Představme si, že studujeme přežívání pacientů trpících určitou chorobou. Při pozorování jednoho jedince od nějakého počátku (např. léčebného zákroku) může dojít k tomu, že tento jedinec na uvažovanou chorobu zemře, nebo jeho sledování skončí z jiného důvodu (ukončení výzkumu, pacient se odstěhuje, přestane spolupracovat, zemře na něco jiného ap.). Ve druhém případě mluvíme o tom, že pozorování bylo *cenzorováno (zprava)*.

Nechť čas přežití s uvažovanou chorobou je spojitá náhodná veličina  $T$  s distribuční funkcí  $F$  (stejně jako v 6.2) a čas cenzorování je náhodná veličina  $C$  s distribuční funkcí  $G$ . Budeme předpokládat, že veličiny  $T$  a  $C$  jsou nezávislé. Náhodná veličina *čas pozorování*  $X$  a *indikace úmrtí z dané příčiny*  $\delta$  (jejichž realizace jsou výsledkem pozorování) jsou náhodné veličiny definované vztahy

$$X = \min \{T, C\}, \quad \delta = 1_{\{X=T\}};$$

přítom symbol  $1_{\{P\}}$  je definován jako

$$1_{\{P\}} = \begin{cases} 1, & P, \\ 0, & \neg P. \end{cases}$$

Distribuční funkci času pozorování označíme  $L$ . Platí

$$\begin{aligned} L(t) &= P(X < t) = P((T < t \wedge C < t) \vee (T \leq t \wedge C \geq t) \vee (T \geq t \wedge C < t)) = \\ &= F(t)G(t) + F(t)(1 - G(t)) + (1 - F(t))G(t) = 1 - (1 - F(t))(1 - G(t)) = \\ &= 1 - S(t)(1 - G(t)), \end{aligned}$$

kde  $S$  je funkce přežití zavedená vztahem (6.7). Funkce

$$\bar{L} = 1 - L = S(1 - G)$$

se nazývá *modifikovaná funkce přežití*.

Pro jednoduchost budeme předpokládat, že náhodná veličina  $C$  je spojitá a má hustotu  $g$ . Je-li  $\lambda$  riziková funkce (6.9), pak její věrohodnostní funkce při pevné hodnotě  $X$  a  $\delta = 1$  je dána výrazem

$$(1 - G(X))f(X) = (1 - G(X))\lambda(X)S(X)$$

a při  $\delta = 0$  výrazem

$$g(X)(1 - F(X)) = g(X)S(X).$$



Souhrnně můžeme zapsat, že věrohodnostní funkce  $\mathcal{L}$  rizikové funkce  $\lambda$  při pevných hodnotách  $X$  a  $\delta$  je

$$\mathcal{L}(\lambda) = (\lambda(X))^\delta S(X)(1 - G(X))^\delta (g(X))^{1-\delta}.$$

Předpoklad o spojitosti náhodné veličiny  $C$  nebyl nijak podstatný; úvahu lze snadno modifikovat i pro veličinu diskrétní.

Nechť  $X_1, \dots, X_n$ , resp.  $\delta_1, \dots, \delta_n$ , jsou náhodné výběry času pozorování, resp. indikace úmrtí z dané příčiny, tj. změřené délky pozorování a údaje o úmrtí. Věrohodnostní funkce rizikové funkce  $\lambda$  při pevných hodnotách  $X_1, \dots, X_n, \delta_1, \dots, \delta_n$  je

$$\mathcal{L}(\lambda) = \prod_{i=1}^n (\lambda(X_i))^{\delta_i} \exp \left\{ - \int_0^{X_i} \lambda(\tau) d\tau \right\} (1 - G(X_i))^{\delta_i} (g(X_i))^{1-\delta_i}$$

(využili jsme rovnost (6.12)) a logaritmická věrohodnostní funkce je

$$\ell(\lambda) = \ln \mathcal{L}(\lambda) = \gamma + \sum_{i=1}^n \left( \delta_i \ln \lambda(X_i) - \int_0^{X_i} \lambda(\tau) d\tau \right), \quad (7.1)$$

kde hodnota  $\gamma$  závisí pouze na hustotě  $G$  a nezávisí na rizikové funkci  $\lambda$ .

Spolu s výběrem  $X_1, \dots, X_n$  uvažujme uspořádaný náhodný výběr  $X_{(1)}, \dots, X_{(n)}$  a příslušné indikace úmrtí  $\delta_{(1)}, \dots, \delta_{(n)}$ . Kaplan a Meier [23] navrhli odhad funkce přežití ve tvaru

$$\hat{S}(t) = \prod_{X_{(i)} \leq t} \left( 1 - \frac{1}{n - i + 1} \right)^{\delta_{(i)}}; \quad (7.2)$$

jedná se o schodovitou zprava spojitou funkci. Nechť  $t_1, t_2, \dots, t_m$  jsou všechny body nespojitosti Kaplanova-Meierova odhadu funkce přežití (tj. časy, v nichž došlo k úmrtí z uvažované příčiny,  $m - \sum_{i=1}^n \delta_i$ ) takové, že  $0 = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_m < X_{(n)}$ . V monografii [6] je v oddílu 2.2 uveden odhad rizikové funkce zprava spojitou schodovitou funkcí ve tvaru

$$\hat{\lambda}(t) = \frac{\sum_{X_{(i)}=t_j} \delta_{(i)}}{(t_{j+1} - t_j) \sum_{i=1}^n 1_{\{X_{(i)} > t_j\}}} \quad \text{pro } t \in [t_j, t_{j+1}), \quad j = 0, 1, 2, \dots, m-1 \quad (7.3)$$

a v 2.1.4 hranice  $100(1 - \alpha)\%$  intervalu spolehlivosti funkce přežití ve tvaru

$$\hat{S}(t)^{\exp \left\{ \pm u \left( \frac{\alpha}{2} \right) \left( \ln \left( -\ln \hat{S}(t) \right) \right) \right\}}, \quad (7.4)$$

kde  $u$  je kritická hodnota normovaného normálního rozdělení. Nelson [33] navrhl odhady kumulativní rizikové funkce a distribuční funkce času pozorování ve tvaru

$$\hat{H}_n(t) = \sum_{X_{(i)} \leq t} \frac{\delta_{(i)}}{n - i + 1}, \quad (7.5)$$

$$\hat{L}_n(t) = \frac{1}{n+1} \sum_{i=1}^n 1_{\{X_{(i)} \leq t\}}. \quad (7.6)$$

Velmi účinnou neparametrickou metodu odhadu rizikové funkce představují jádrové odhady. Jádro  $K$  je spojitá a symetrická ( $K(t) = K(-t)$ ) reálná funkce splňující podmínky

- (i)  $\text{Supp } K = \text{cl} \{t \in \mathbb{R} : K(t) \neq 0\} = [-1, 1]$ ,

$$(ii) \int_{-1}^1 t^k K(t) dt = \begin{cases} 1, & k = 0 \\ 0, & k = 1 \\ \beta_2 \neq 0, & k = 2. \end{cases}$$

Jádrovým odhadem rizikové funkce  $\lambda$  s jádrem  $K$  a vyhlazovacím parametrem  $h$  je konvoluce jádra a Nelsonova odhadu kumulativní rizikové funkce (7.5)

$$\hat{\lambda}_{h,K}(t) = \frac{1}{h} \int_{-\infty}^{\infty} K\left(\frac{t-\tau}{h}\right) d\hat{H}(\tau) = \frac{1}{h} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{t-X_{(i)}}{h}\right) \frac{\delta_{(i)}}{n-i+1}. \quad (7.7)$$

Vlastnosti tohoto odhadu byly podrobně studovány v článku [31], kde byla také dokázána jeho asymptotická normalita a byly odvozeny hranice asymptotického  $100(1-\alpha)\%$  intervalu spolehlivosti ve tvaru

$$\hat{\lambda}_{h,K}(t) \pm \left\{ \frac{\hat{\lambda}_{h,K}(t) V_K}{nh \hat{L}_n(t)} \right\}^{1/2} u\left(\frac{\alpha}{2}\right), \quad (7.8)$$

kde  $u$  je kritická hodnota normovaného normálního rozdělení,  $\hat{L}_n$  je Nelsonův odhad distribuční funkce času přežití (7.6) a

$$V_K = \int_{-1}^1 (K(t))^2 dt.$$

Dále budeme předpokládat, že  $\lambda \in C^2[0, T]$ , kde  $T > 0$  je takové číslo, že  $L(t) < 1$  pro  $t \in [0, T]$  a označíme

$$D_2 = \int_0^T (\lambda''(t))^2 dt, \quad \Lambda = \int_0^T \frac{\lambda(t)}{\bar{L}(t)} dt, \quad \beta_2 = \int_{-1}^1 t^2 K(t) dt.$$

Základním problémem jádrových odhadů je určení v nějakém smyslu optimálního vyhlazovacího parametru  $h_{\text{opt}}$ . V článku [31] je dokázáno, že  $h_{\text{opt}}$  minimalizující první člen rozvoje výrazu

$$MISE(\hat{\lambda}_{h,K}) = \int_0^T \mathbb{E} \left( \hat{\lambda}_{h,K}(t) - \lambda(t) \right)^2 dt$$

(Mean Integrated Square Error) splňuje rovnici

$$h_{\text{opt}} = \left( \frac{\Lambda V_K}{n \beta_2^2 D_2} \right)^{1/5}. \quad (7.9)$$

Optimální vyhlazovací parametr podle této rovnice závisí na rizikové funkci, kterou odhadujeme.

Příkladem jádra je Epanečnikovo

$$K(t) = \frac{3}{4} (1-t^2) 1_{\{-1 \leq t \leq 1\}}, \quad (7.10)$$

pro něž je  $V_K = \frac{3}{5}$  a  $\beta_2 = \frac{1}{5}$ .

## 7.2 Odhad parametrů rizikové funkce onkologických pacientů

Logaritmická věrohodnostní funkci (7.1) je pro rizikovou funkci (6.20) tvaru

$$\begin{aligned} \ell(a, t^*, \lambda^*) &= \\ &= \sum_{i=1}^n \left[ \delta_i \left( \ln \lambda^* + 1 - a(X_i - t^*) - e^{-a(X_i - t^*)} \right) - \frac{e\lambda^*}{a} \left( \exp \left\{ -e^{-a(X_i - t^*)} \right\} - \exp \left\{ -e^{at^*} \right\} \right) \right]; \end{aligned}$$

aditivní konstantu  $\gamma$  můžeme zanedbat. Za maximálně věrohodné odhady parametrů  $a$ ,  $t^*$ ,  $\lambda^*$  tedy vezmeme

$$\left(\hat{a}, \hat{t}^*, \hat{\lambda}^*\right) = \arg \max \ell(a, t^*, \lambda^*).$$

Hodnoty  $\hat{a}$ ,  $\hat{t}^*$  a  $\hat{\lambda}^*$  musí splňovat rovnost

$$\frac{\partial \ell}{\partial \lambda^*}(\hat{a}, \hat{t}^*, \hat{\lambda}^*) = \frac{1}{\hat{\lambda}^*} \sum_{i=1}^n \delta_i + \frac{n e}{\hat{a}} \exp\{-e^{\hat{a} \hat{t}^*}\} - \frac{e}{\hat{a}} \sum_{i=1}^n \delta_i \exp\{-e^{-a(X_i - \hat{t}^*)}\} = 0,$$

tedy při označení

$$\psi(a, t^*) = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\frac{e}{a} \left( \sum_{i=1}^n \delta_i \exp\{-e^{-a(X_i - t^*)}\} - n \exp\{-e^{at^*}\} \right)}$$

je

$$\hat{\lambda}^* = \psi(\hat{a}, \hat{t}^*) \quad (7.11)$$

a odhady  $\hat{a}$ ,  $\hat{t}^*$  jsou

$$\left(\hat{a}, \hat{t}^*\right) = \arg \max \ell(a, t^*, \psi(a, t^*)). \quad (7.12)$$

Maximum (7.12) budeme hledat nějakou iterační metodou. K tomu je potřebné mít co nejlepší (nebo alespoň realistické) první aproximace. K jejich nalezení využijeme odhad  $\hat{\lambda}$  rizikové funkce daný výrazem (7.3). Interval  $[0, X_{(n)})$  rozdělíme na několik disjunktních subintervalů  $I_1, I_2, \dots, I_p$  (pro určitost zprava uzavřených) a mezi nimi najdeme ten, v němž leží nejvíce bodů nespojitosti Kaplanova-Meierova odhadu (7.2) funkce přežití; označíme ho  $J$ . Je tedy

$$\sum_{X_i \in J} \delta_i = \max \left\{ \sum_{X_i \in I_j} \delta_i : j = 1, 2, \dots, p \right\}.$$

V intervalu  $J$  se nachází nejvíce časů úmrtí, leží v něm tedy maximum rizikové funkce  $\lambda(\cdot, a, t^*, \lambda^*)$ , tj.  $t^* \in J$ . Na intervalu  $J$  aproximujeme funkci  $\hat{\lambda}$  kvadratickým regresním polynomem

$$\hat{\lambda}(t) \approx At^2 + Bt + C, \quad t \in J; \quad (7.13)$$

za tabulkové body bereme  $\{(t_j, \hat{\lambda}(t_j)) : t_j \in J\}$ . V okolí bodu  $t^*$ , tj. v okolí maxima, nahradíme rizikovou funkci (6.20) Taylorovým polynomem druhého stupně:

$$\lambda(t) \approx \lambda^* \left( 1 - \frac{a^2}{2} (t - t^*)^2 \right). \quad (7.14)$$

Za první aproximaci  $\tilde{a}$ ,  $\tilde{t}^*$  parametrů  $a$ ,  $t^*$  vezmeme takové hodnoty, pro něž se pravé strany přibližných rovností (7.13) a (7.14) rovnají:

$$At^2 + Bt + C = \psi(\tilde{a}, \tilde{t}^*) \left( 1 - \frac{\tilde{a}^2}{2} (t - \tilde{t}^*)^2 \right).$$

Dostáváme tedy

$$\tilde{t}^* = -\frac{B}{2A}, \quad \tilde{a} = 2|A| \sqrt{\frac{2}{B^2 - 4AC}}.$$

Ještě poznamenejme, že poněvadž funkce  $\hat{\lambda}$  by na intervalu  $J$  měla nabývat svého maxima, měla by i její aproximace (7.13) zde mít maximum. Pokud by tedy koeficient  $A$  v kvadratické regresi (7.13) vyšel nezáporný, nelze popsanou metodu použít. V takovém případě by model popsaný v 6.3 patrně nebyl adekvátní.

Pro implementaci popsané metody odhadu parametrů je třeba ještě specifikovat počet subintervalů  $p$  a metodu minimalizace věrohodnostní funkce. Pro všechny dále uváděné výpočty bylo použito  $p = [1 + 3.3 \log_{10} n]$ , kde  $[\cdot]$  označuje celou část reálného čísla; jedná se o obdobu Sturgesova pravidla pro konstrukci histogramů [3, str. 19]. Maximum logaritmicke věrohodnostní funkce bylo hledáno modifikovanou Newtonovou metodou — pomocí funkce `nlm` z programového systému R.

### 7.3 Simulační studie

Metodu odhadu parametrů rizikové funkce (6.20) popsanou v předchozím oddíle ověříme na simulovaných datech. K tomu nejprve potřebujeme simulovat přežívání kohorty složené z  $n$  jedinců, je-li známa riziková funkce. Z takové kohorty zemře  $m = [(1 - S_\infty)n]$  jedinců; přitom  $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$  a  $[\cdot]$  označuje celou část reálného čísla. Nechtě tito jedinci umírají v časech  $T_1, T_2, \dots, T_m$ ;  $T_1 < T_2 < \dots < T_m$ . Pak v intervalu  $(T_i, T_{i+1})$  žilo  $n - i$  jedinců, v čase  $T_{i+1}$  jeden z nich zemřel. Klasická pravděpodobnost úmrtí jedince v čase  $T_{i+1}$  tedy je  $1/(n - i)$ ; tímto výrazem je současně dána pravděpodobnost úmrtí jedince v intervalu  $(T_i, T_{i+1}]$ . Pokud okamžiky  $T_i$  a  $T_{i+1}$  nejsou „příliš vzdálené“, lze za pravděpodobnost úmrtí v intervalu  $(T_i, T_{i+1}]$  považovat výraz

$$\int_{T_i}^{T_{i+1}} \lambda(\tau) d\tau = H(T_{i+1}) - H(T_i),$$

sr. (6.8) a (6.13). Celkem tedy máme

$$H(T_{i+1}) - H(T_i) = \frac{1}{n - i}, \quad i = 0, 1, \dots, m - 1; \quad (7.15)$$

přítom klademe  $T_0 = 0$ . Rovnost (7.15) lze považovat za rekurentní formuli pro postupný výpočet simulovaných časů úmrtí.

**Poznámka:** Uvažujme exponenciální funkci přežití  $S(t) = e^{-\lambda t}$ . Kumulativní riziková funkce pak je  $H(t) = \lambda t$ , celkové přežití  $S_\infty = 0$ , celkový počet zemřelých  $m = n$  a rovnost (7.15) po jednoduché úpravě přejde na

$$T_{i+1} = T_i + \frac{1}{\lambda} \frac{1}{n - i}, \quad i = 0, 1, \dots, n - 1.$$

Simulované časy přežití tedy budou

$$T_i = \frac{1}{\lambda} \sum_{k=0}^{i-1} \frac{1}{n - k}, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Maximálně věrohodný odhad parametru  $\lambda$  exponenciální funkce přežití je

$$\hat{\lambda} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\sum_{i=1}^n X_i},$$

kde  $\delta_i$  jsou indikátory úmrtí a  $X_i$  délky sledování; sr. např. [18, 2.2.1]. V případě simulovaných dat  $X_i = T_i$ ,  $\delta_i = 1$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , tedy

$$\sum_{i=1}^n \delta_i = n$$

a

$$\sum_{i=1}^n X_i = \sum_{i=1}^n T_i = \sum_{i=1}^n \left( \frac{1}{\lambda} \sum_{k=0}^{i-1} \frac{1}{n - k} \right) = \frac{1}{\lambda} \sum_{k=0}^{n-1} \sum_{i=k+1}^n \frac{1}{n - k} = \frac{1}{\lambda} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{1}{n - k} (n - k) = \frac{n}{\lambda},$$

což znamená, že

$$\hat{\lambda} = \frac{n}{n/\lambda} = \lambda.$$

Pro exponenciální funkci přežití tedy data přežití simulovaná pomocí rovnosti (7.15) jsou ta, která dávají při odhadu parametru  $\lambda$  metodou maximální věrohodnosti přesnou hodnotu.  $\square$

Ke kumulativní rizikové funkci (6.21) existuje funkce inverzní

$$H^{-1}(\xi) = H^{-1}(\xi; a, t^*, \lambda^*) = t^* - \frac{1}{a} \ln \left[ -\ln \left( \exp \left\{ -e^{at^*} \right\} + \frac{a}{e\lambda^*} \xi \right) \right],$$

kteřá je definována na intervalu  $[0, -\ln S_\infty)$ . Rovnost (7.15) můžeme nyní přepsat na tvar

$$T_{i+1} = H^{-1} \left( H(T_i) + \frac{1}{n-i} \right), \quad i = 0, 1, \dots, m-1. \quad (7.16)$$

Tato formule dává  $m$  simulovaných údajů o přežití  $X_1 = T_1, \dots, X_m = T_m$ ;  $\delta_1 = \dots = \delta_m = 1$ . Dále položíme  $\delta_{m+1} = \dots = \delta_n = 0$  a  $X_{m+1}, \dots, X_n$  libovolně, ale tak, že  $X_j > T_m$ ,  $j = m+1, \dots, n$ .

Tradičnější přístup k simulaci časů přežití je následující. V intervalu  $[S_\infty, 1]$  zvolíme  $m$  ekvidistantních bodů

$$s_i = 1 - i \frac{1 - S_\infty}{m+1}, \quad i = 1, 2, \dots, m$$

a pak položíme  $T_i = S^{-1}(s_i)$ , nebo po úpravě

$$T_i = H^{-1} \left( -\ln \left( 1 - i \frac{1 - S_\infty}{m+1} \right) \right). \quad (7.17)$$

Tímto způsobem získáme opět  $m$  simulovaných časů úmrtí  $X_1 = T_1, \dots, X_m = T_m$ , které doplníme  $n - m$  libovolnými cenzorovanými časy pozorování většími než  $T_m$ .

Generování časů přežití podle formulí (7.16) a (7.17) je deterministické, tj. pro pevně zvolené parametry a velikost kohorty dá nenáhodné časy úmrtí. Náhodné (přesněji řečeno pseudonáhodné) časy můžeme získat vygenerováním  $n$  náhodných čísel  $u_1, \dots, u_n$  z rovnoměrného rozdělení na intervalu  $(0, 1)$ . Pak položíme

$$X_i = \begin{cases} H^{-1}(-\ln u_i), & u_i > S_\infty \\ \text{libovolné dostatečně velké,} & u_i \leq S_\infty, \end{cases} \quad \delta_i = \begin{cases} 1, & u_i > S_\infty \\ 0, & u_i \leq S_\infty. \end{cases} \quad (7.18)$$

Všemi třemi uvedenými metodami byla vygenerována data přežití. Pro simulace byly zvoleny hodnoty  $a = 0.1$ ,  $t^* = 12$ ,  $\lambda^* = 0.07$  (stejně hodnoty jako při sestavení obr. 6.1) a  $n = 25$ . Ze simulovaných dat byly vypočítány Kaplanovy-Meierovy odhady funkce přežití (7.2), rizikové funkce (7.3) a jádrové odhady rizikové funkce (7.7) s Epanečnickovým jádrem (7.10). Za vyhlazovací parametr byla zvolena optimální hodnota  $h_{\text{opt}}$  podle (7.9); přitom jsme za  $T$  vzali největší simulovaný čas úmrtí,

$$T = \max \{ \delta_i X_i : i = 1, 2, \dots, n \}.$$

Pak totiž pro  $t \in [0, T]$  je  $G(t) = 0$ , takže  $\bar{L}(t) = S(t)$  a

$$\Lambda = \int_0^T \frac{\lambda(t)}{\bar{L}(t)} dt = \int_0^T \frac{\lambda(t)}{\exp \left\{ -\int_0^t \lambda(\tau) d\tau \right\}} dt = \int_0^T \frac{\lambda(\tau) d\tau}{\exp \left\{ -\int_0^T \lambda(\tau) d\tau \right\}} = \exp \left\{ -\int_0^T \lambda(\tau) d\tau \right\}^{-1} = \frac{1 - S(T)}{S(T)},$$

dále

$$D_2 = \int_0^T (\lambda''(t))^2 dt = a^4 \int_0^T (\lambda(t))^2 \left( e^{-2a(t-t^*)} - 3e^{-a(t-t^*)} + 1 \right)^2 dt.$$

Výsledky jsou shrnuty na obr. 7.1. Hodnoty skutečné funkce přežití i skutečné rizikové funkce ve všech případech leží uvnitř 95% intervalů spolehlivosti pro jejich neparametrické odhady vypočítané ze simulovaných dat. Pro každý soubor simulovaných dat byly odhadnuty parametry rizikové funkce  $\hat{a}$ ,  $\hat{t}^*$ ,  $\hat{\lambda}^*$  a vypočítána jejich „relativní euklidovská vzdálenost“ od přesných hodnot

$$d = \sqrt{\left(1 - \frac{\hat{a}}{a}\right)^2 + \left(1 - \frac{\hat{t}^*}{t^*}\right)^2 + \left(1 - \frac{\hat{\lambda}^*}{\lambda^*}\right)^2}.$$

Odhadnuté parametry a příslušné hodnoty  $d$  pro data simulovaná podle (7.16) jsou

$$\hat{a} = 0.105, \quad \hat{t}^* = 12.6, \quad \hat{\lambda}^* = 0.0724, \quad d = 0.08,$$

podle (7.17) jsou

$$\hat{a} = 0.114, \quad \hat{t}^* = 12.2, \quad \hat{\lambda}^* = 0.0789, \quad d = 0.19,$$

a podle (7.18) jsou

$$\hat{a} = 0.142, \quad \hat{t}^* = 12.2, \quad \hat{\lambda}^* = 0.0770, \quad d = 0.43.$$

Tyto výsledky naznačují, že „deterministická“ simulace podle (7.16) by mohla být vhodnější než ta podle (7.17)<sup>1</sup>.

Odhady parametrů rizikové funkce (6.20) uvedené v 7.2 jsou bodové. Jistou představu o jejich intervalových odhadech může poskytnout metoda Monte Carlo — generováním několika souborů dat přežití pro různé počáteční velikosti kohort, odhadem parametrů pro každý z nich a následným statistickým hodnocením souborů odhadnutých parametrů.

Uvedeme zde výsledky dvou skupin simulací. V první z nich byly zvoleny parametry  $a = 0.08$ ,  $t^* = 30$ ,  $\lambda^* = 0.1$  a ve druhé  $a = 0.08$ ,  $t^* = 30$ ,  $\lambda^* = 0.01$ . V prvním případě se jedná o kohortu s malým celkovým přežitím ( $S_\infty \doteq 0.033$ ), ve druhém s velkým ( $S_\infty \doteq 0.712$ ). Pro každou skupinu bylo vygenerováno 50 souborů dat pro každou ze čtyř počátečních velikostí kohorty  $N_0 \in \{30, 100, 170, 240\}$  čtyřmi různými způsoby:

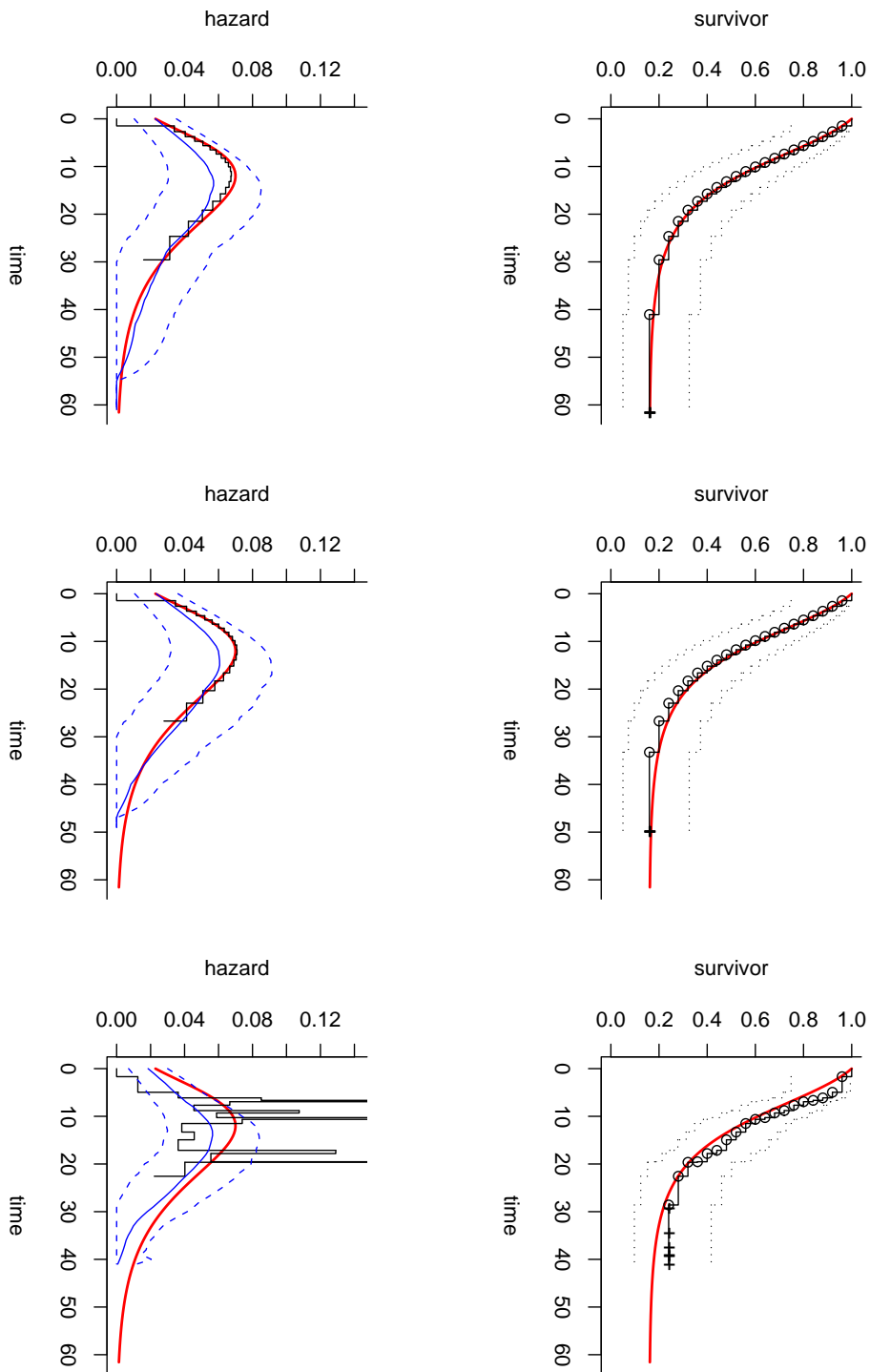
- (i) deterministické doby přežití podle (7.16) s  $X_{m+1} = \dots = X_{N_0} = 1.5X_m$ , bez cenzorování,
- (ii) stejná deterministická data přežití a časy cenzorování z rovnoměrného rozložení na intervalu  $(0.25X_{N_0}, X_{N_0})$ ,
- (iii) náhodná data přežití podle (7.18) bez cenzorování, doby pozorování pro  $u_i \leq S_\infty$  byly voleny jako náhodná čísla z rovnoměrného rozdělení na intervalu  $(Y, 1.5Y)$ , kde

$$Y = H^{-1}(-\ln \min \{u_i : u_i > S_\infty\}),$$

- (iv) náhodná data přežití jako v (iii), časy cenzorování jako v (ii).

Pro každá simulovaná data byly odhadnuty parametry  $a$ ,  $t^*$ ,  $\lambda^*$  a z nich pak vypočítány statistické charakteristiky. Výsledky jsou shrnuty v tab. 7.1 a 7.2 a v podobě krabicových grafů jsou zobrazeny na obr. 7.2 a 7.3.

<sup>1</sup>Simulací jsem samozřejmě provedl mnohem více. Uvedené představují typický výsledek.



Obrázek 7.1: Simulovaná data přežití podle (7.16), (7.17) a (7.18) (shora dolů). Červená silná čára — skutečné funkce přežití a rizikové funkce, černá lomená čára — Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití a odhad rizikové funkce podle (7.3),  $\circ$  — úplné pozorování,  $+$  — cenzorované pozorování, černá tečkovaná čára — 95% interval spolehlivosti pro Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití, modrá čára — jádrový odhad rizikové funkce, modrá tečkovaná čára — jeho 95% interval spolehlivosti.

Způsob simulace	Velikost kohorty	parametr	Charakteristiky odhadnutých parametrů			
			aritmetický průměr	minimum	medián	maximum
(i)	30	$a$	0.0988			
		$t^*$	27.3862			
		$\lambda^*$	0.1004			
	100	$a$	0.0854			
		$t^*$	29.2051			
		$\lambda^*$	0.1010			
	170	$a$	0.0826			
		$t^*$	29.6533			
		$\lambda^*$	0.1010			
	240	$a$	0.0832			
		$t^*$	29.4783			
		$\lambda^*$	0.1004			
(ii)	30	$a$	0.0782	0.0373	0.0726	0.1221
		$t^*$	32.2856	25.0138	31.6823	60.0895
		$\lambda^*$	0.1004	0.0646	0.1023	0.2657
	100	$a$	0.0810	0.0638	0.0806	0.1011
		$t^*$	29.9336	26.5037	30.2453	33.5440
		$\lambda^*$	0.1010	0.0751	0.0975	0.1195
	170	$a$	0.0793	0.0706	0.0782	0.0910
		$t^*$	30.3776	27.1238	30.6132	33.4593
		$\lambda^*$	0.1010	0.0782	0.1020	0.1336
	240	$a$	0.0773	0.0698	0.0770	0.0900
		$t^*$	30.5717	27.9420	30.5781	33.1531
		$\lambda^*$	0.1004	0.0847	0.0988	0.1138
(iii)	30	$a$	0.0762	0.0377	0.0725	0.1306
		$t^*$	33.2792	24.7802	31.9695	58.2972
		$\lambda^*$	0.1004	0.0645	0.1025	0.2430
	100	$a$	0.0824	0.0647	0.0818	0.1024
		$t^*$	29.5999	26.1423	29.9072	32.9099
		$\lambda^*$	0.1010	0.0748	0.0963	0.1323
	170	$a$	0.0798	0.0690	0.0796	0.0919
		$t^*$	30.2293	26.8317	30.4127	34.2777
		$\lambda^*$	0.1010	0.0779	0.1015	0.1436
	240	$a$	0.0779	0.0697	0.0770	0.0900
		$t^*$	30.4521	27.9278	30.4596	33.1747
		$\lambda^*$	0.1004	0.0846	0.0998	0.1298
(iv)	30	$a$	0.0741	0.0377	0.0704	0.1221
		$t^*$	33.8344	25.0138	32.4967	58.2972
		$\lambda^*$	0.1004	0.0646	0.1084	0.2430
	100	$a$	0.0809	0.0638	0.0806	0.1011
		$t^*$	29.9419	26.5037	30.2453	33.5440
		$\lambda^*$	0.1010	0.0751	0.0975	0.1195
	170	$a$	0.0791	0.0694	0.0782	0.0909
		$t^*$	30.4415	27.1238	30.6132	34.2777
		$\lambda^*$	0.1010	0.0782	0.1023	0.1436
	240	$a$	0.0774	0.0697	0.0771	0.0900
		$t^*$	30.5822	27.9420	30.6086	33.1747
		$\lambda^*$	0.1004	0.0847	0.0994	0.1298

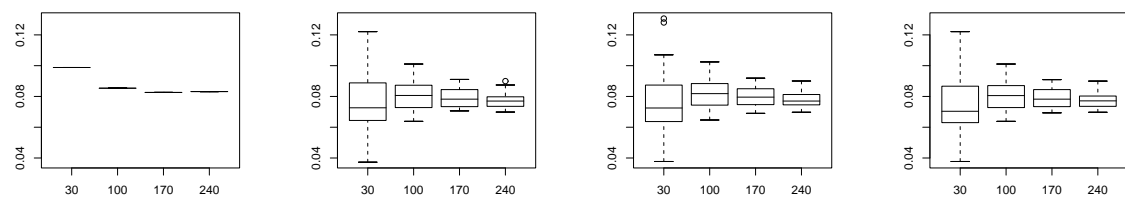
Tabulka 7.1: Charakteristiky odhadů parametrů rizikové funkce (6.20) pro simulované přežívání kohort různé velikosti. Parametry použité pro simulaci:  $a = 0.08$ ,  $t^* = 30$ ,  $\lambda^* = 0.1$ , způsoby simulace popsány na str. 70



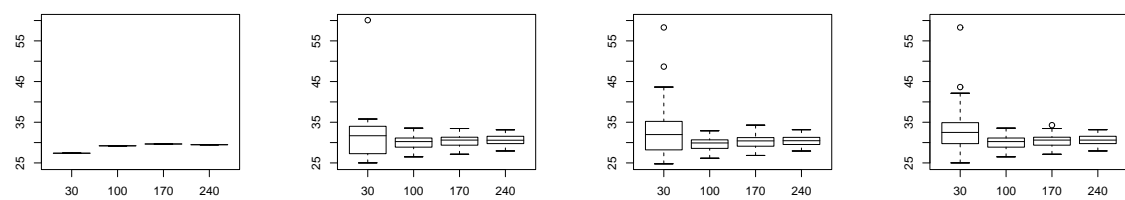
Způsob simulace	Velikost kohorty	parametr	Charakteristiky odhadnutých parametrů			
			aritmetický průměr	minimum	medián	maximum
(i)	30	$a$	0.1006			
		$t^*$	30.7819			
		$\lambda^*$	0.0115			
	100	$a$	0.0887			
		$t^*$	30.1077			
		$\lambda^*$	0.0107			
	170	$a$	0.0864			
		$t^*$	29.9683			
		$\lambda^*$	0.0105			
	240	$a$	0.0816			
		$t^*$	30.3578			
		$\lambda^*$	0.0102			
(ii)	30	$a$	0.0922	0.0383	0.0925	0.1947
		$t^*$	30.3148	22.0827	29.7484	44.7638
		$\lambda^*$	0.0115	0.0029	0.0120	0.0238
	100	$a$	0.0816	0.0586	0.0792	0.1091
		$t^*$	30.1286	24.7050	30.2709	35.5205
		$\lambda^*$	0.0107	0.0059	0.0106	0.0205
	170	$a$	0.0797	0.0599	0.0782	0.1025
		$t^*$	30.3438	26.2413	30.0961	33.4325
		$\lambda^*$	0.0105	0.0045	0.0101	0.0145
	240	$a$	0.0786	0.0661	0.0773	0.1013
		$t^*$	30.5309	27.7770	30.6724	32.9968
		$\lambda^*$	0.0102	0.0071	0.0099	0.0133
(iii)	30	$a$	0.0918	0.0382	0.0926	0.1928
		$t^*$	30.0394	22.0586	29.4897	44.3495
		$\lambda^*$	0.0115	0.0028	0.0119	0.0238
	100	$a$	0.0820	0.0588	0.0804	0.1092
		$t^*$	29.9996	24.7069	30.1961	35.4461
		$\lambda^*$	0.0107	0.0059	0.0107	0.0204
	170	$a$	0.0794	0.0599	0.0780	0.1026
		$t^*$	30.3351	26.2024	30.0847	33.3872
		$\lambda^*$	0.0105	0.0045	0.0101	0.0145
	240	$a$	0.0783	0.0629	0.0771	0.1014
		$t^*$	30.5596	27.7769	30.6713	33.7760
		$\lambda^*$	0.0102	0.0071	0.0099	0.0133
(iv)	30	$a$	0.0921	0.0383	0.0928	0.1928
		$t^*$	30.2660	22.0827	29.7304	44.7638
		$\lambda^*$	0.0115	0.0029	0.0120	0.0238
	100	$a$	0.0816	0.0586	0.0792	0.1091
		$t^*$	30.1288	24.7069	30.2709	35.5205
		$\lambda^*$	0.0107	0.0059	0.0106	0.0205
	170	$a$	0.0797	0.0599	0.0782	0.1025
		$t^*$	30.3445	26.2413	30.0977	33.4325
		$\lambda^*$	0.0105	0.0045	0.0101	0.0145
	240	$a$	0.0786	0.0661	0.0773	0.1013
		$t^*$	30.5311	27.7770	30.6724	32.9968
		$\lambda^*$	0.0102	0.0071	0.0099	0.0133

Tabulka 7.2: Charakteristiky odhadů parametrů rizikové funkce (6.20) pro simulované přežívání kohort různé velikosti. Parametry použité pro simulaci:  $a = 0.08$ ,  $t^* = 30$ ,  $\lambda^* = 0.01$ , způsoby simulace popsány na str. 70

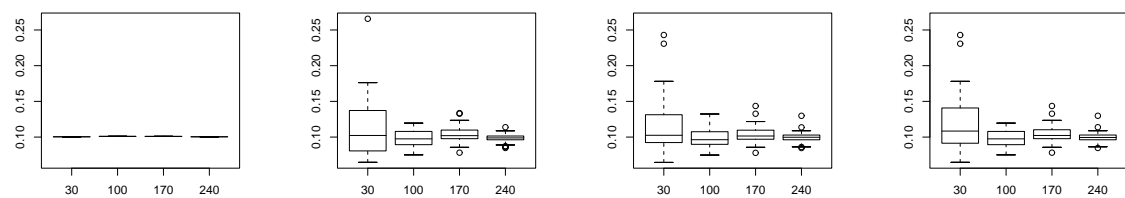
$a = 0.08$



$t^* = 30$

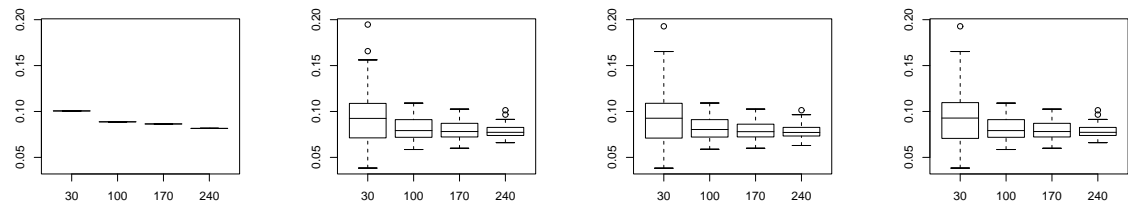


$\lambda^* = 0.1$

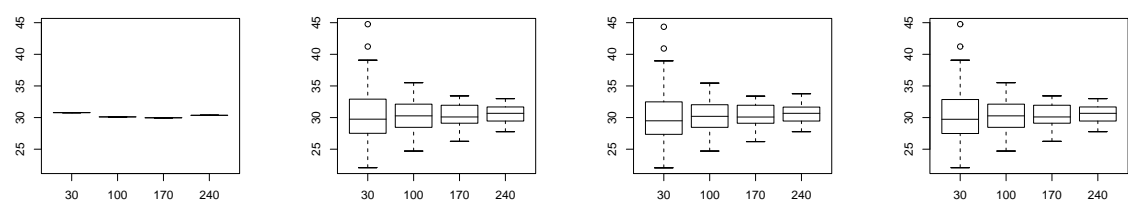


Obrázek 7.2: Krabicové grafy rozložení odhadnutých parametrů pro data simulovaná s uvedenými parametry pro různé počáteční velikosti kohort. Data v jednotlivých sloupcích byla simulována způsoby (i)–(iv) popsanými na str. 70

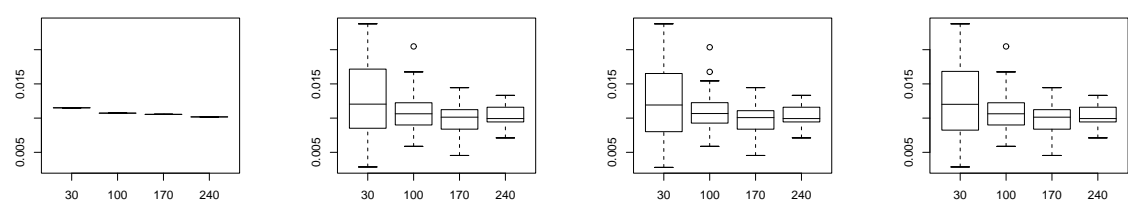
$a = 0.08$



$t^* = 30$



$\lambda^* = 0.01$



Obrázek 7.3: Krabicové grafy rozložení odhadnutých parametrů pro data simulovaná s uvedenými parametry pro různé počáteční velikosti kohort. Data v jednotlivých sloupcích byla simulována způsoby (i)–(iv) popsanými na str. 70

## Kapitola 8

# Přežívání nehomogenní populace

Za nehomogenní budeme považovat takovou populaci, v níž je více — řekněme  $k$  — příčin úmrtí. K takové situaci může docházet i v případě u pacientů se stejnou diagnózou. Například u onkologických pacientů uvažovaných v 6.3 může být pro různě zdatné jedince různá maximální velikost souboru rakovinných buněk  $b$  nebo rychlost jejich proliferace  $a$  a v důsledku toho různé maximální riziko  $\lambda^*$ , stejně zdatní pacienti mohou být operováni při rozdílných stadiích nemoci, tj. při rozdílných hodnotách  $y_0$ , což způsobí rozdílné časy maximálního rizika  $t^*$  a podobně.

K popisu takové situace rozdělíme celou populaci (jejíž velikost na počátku sledování je  $N_0$ ) na  $k$  skupin o počátečních velikostech  $N_i = \alpha_i N_0$ ,  $i = 1, 2, \dots, k$ , přičemž  $\alpha_i$  jsou taková kladná čísla, že  $\sum_{i=1}^k \alpha_i = 1$ , a budeme předpokládat, že velikost každé z těchto skupin se vyvíjí s vlastní dynamikou, tj. s vlastní rizikovou funkcí  $\lambda_i$  podle rovnice (6.3),

$$N_i(t) = \alpha_i N_0 \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_i(\tau) d\tau \right\}.$$

Pak velikost celé populace v čase  $t$  je dána rovností

$$N(t) = N_0 \sum_{i=1}^n \alpha_i \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_i(\tau) d\tau \right\}$$

a funkce přežití  $S_c$  a riziková funkce  $\lambda_c$  pro celou populaci jsou podle (6.14) a (6.9) dány výrazy

$$S_c(t) = \frac{N(t)}{N_0} = \sum_{i=1}^n \alpha_i \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_i(\tau) d\tau \right\},$$
$$\lambda_c(t) = - \frac{\dot{S}_c(t)}{S_c(t)} = \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i \lambda_i(t) \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_i(\tau) d\tau \right\}}{\sum_{i=1}^n \alpha_i \exp \left\{ - \int_0^t \lambda_i(\tau) d\tau \right\}}.$$

### 8.1 Aplikace na reálná data

Soustředíme se na přežívání onkologických pacientů, tj. takové populace, v níž všechny „parciální“ rizikové funkce  $\lambda_i$  jsou tvaru (6.20). Poněvadž  $\alpha_k = 1 - (\alpha_1 + \dots + \alpha_{k-1})$ , závisí riziková funkce  $\lambda_c$  na celkem  $4k - 1$  parametrech,

$$\lambda_c(t) = \lambda_c(t; \alpha_1, \dots, \alpha_{k-1}, a_1, \dots, a_k, t_1^*, \dots, t_k^*, \lambda_1^*, \dots, \lambda_k^*). \quad (8.1)$$

Pro daná data o přežívání pacientů můžeme parametry odhadnout následujícím způsobem. Všechny pacienty rozdělíme do  $k$  skupin. To můžeme udělat podle dat „od oka“ nebo podle nějaké klinické indikace, např. různých typů nádoru, druhu chemoterapie a podobně. Pro každou takovou skupinu odhadneme parametry  $a_i, t_i^*$  a  $\lambda_i^*$  metodou popsanou v 7.2. Takto získané hodnoty použijeme jako první aproximace pro numerickou maximalizaci logaritmické věrohodnostní funkce

$$\ell_c(\alpha_1, \dots, \alpha_{k-1}, a_1, \dots, a_k, t_1^*, \dots, t_k^*, \lambda_1^*, \dots, \lambda_k^*) = \sum_{i=1}^n \left( \delta_i \ln \lambda_c(X_i) - \int_0^{X_i} \lambda_c(\tau) d\tau \right), \quad (8.2)$$

sr. (7.1).

Rizikovou funkci získanou popsanou parametrickou metodou z konkrétních údajů o přežití můžeme porovnat s rizikovou funkcí získanou jádrovým vyhlazením z těchto dat. K tomu je potřeba vybrat nějaký vhodný vyhlazovací parametr. Konkrétně, vezmeme odhad optimálního podle rovnosti (7.9), v níž hodnoty  $\Lambda$  a  $D_2$  nahradíme jejich odhady, tj.

$$\hat{h}_{\text{opt}} = \left( \frac{\hat{\Lambda} V_K}{n \beta_2^2 \hat{D}_2} \right)^{1/5},$$

kde

$$\hat{D}_2 = \int_0^{X_{(n)}} \left( \hat{\lambda}_c''(t) \right)^2 dt, \quad \hat{\Lambda} = \int_0^{X_{(n)}} \frac{\hat{\lambda}_c(t)}{(1 - \hat{L}_n(t))} dt, \quad (8.3)$$

$\hat{\lambda}_c$  je funkce (8.1) s parametry odhadnutými maximalizací logaritmu věrohodnostní funkce (8.2) a  $\hat{L}_n$  je Nelsonův odhad distribuční funkce času pozorování (7.6), takže

$$\hat{\Lambda} = \int_0^{X_{(n)}} \frac{\hat{\lambda}_c(t) dt}{1 - \frac{1}{n+1} \sum_{i=1}^n \mathbf{1}_{\{X_{(i)} \leq t\}}} = \sum_{i=1}^n \int_{X_{(i-1)}}^{X_{(i)}} \frac{\hat{\lambda}_c(t) dt}{1 - \frac{i}{n+1}} = (n+1) \sum_{i=1}^n \frac{1}{n+1-i} \int_{X_{(i-1)}}^{X_{(i)}} \hat{\lambda}_c(t) dt;$$

klademe  $X_{(0)} = 0$ .

Navržený způsob odhadu rizikové funkce onkologických pacientů je ilustrován na třech souborech dat, laskavě poskytnutých Masarykovým onkologickým ústavem v Brně a Oddělením radio-terapie nemocnice v Českých Budějovicích.

První soubor (BRCB) obsahuje údaje o 152 pacientkách s karcinomem prsu, které byly léčeny konzervativním chirurgickým zákrokem a následnou radioterapií v Českých Budějovicích v období 1990–1996, studie byla ukončena v roce 2004. Z celkového počtu zemřelo v důsledku choroby 32 (21.1%) pacientek.

Druhý soubor (BRB) obsahuje údaje o 236 pacientkách se stejnou diagnózou i léčbou v období 1983–1994 v Brně. V důsledku choroby zemřelo 47 (19.9%) pacientek.

Třetí soubor (USB) obsahuje údaje o 49 pacientkách se sarkomem dělohy, které byly operovány v Brně v období 1990–1999. V důsledku choroby zemřelo 21 (42.9%) pacientek.

Všechny údaje o délce přežívání nebo sledování jsou v měsících.

Výpočty byly provedeny s využitím programového systému R-language, integrál  $\hat{D}_2$  (8.3) byl vypočítán pomocí MAPLE. Prvotní rozdělení pacientek ze souborů BRCB a USB do skupin bylo provedeno „od oka“ podle dat, pacientky ze souboru BRB byly rozděleny podle toho, zda se u nich objevila lokální recidiva a/nebo vzdálená diseminace choroby nebo ne. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 8.1 a porovnány s neparametrickými odhady (Kaplanovým-Meierovým odhadem funkce přežití (7.2) a jádrovým odhadem rizikové funkce (7.7)) na obrázcích 8.1–8.3. Pro jádrové vyhlazení rizikové funkce bylo opět použito Epanečnikovo jádro (7.10). Vidíme, že rizikové funkce získané parametricky leží uvnitř intervalů spolehlivosti pro rizikové funkce získané neparametricky; výsledky navržené metody tedy nejsou v rozporu s výsledky používaných neparametrických metod. Ještě poznamenejme, že odhadnuté hodnoty  $\alpha_1, \alpha_2$  u souboru BRB neodpovídají velikostem skupin použitých pro počáteční odhad parametrů.

Soubor	$n$	$k$	$X_{(n)}$	Odhadnuté parametry rizikové funkce $\hat{\lambda}_c$			$\hat{D}_2$	$\hat{\Lambda}$	$\hat{h}_{\text{opt}}$	
				$i$	1	2				
BRCB	152	2	172	$i$			$5.811 \cdot 10^{-10}$	0.7944	42.27	
				$\alpha_i$	0.9832	0.01678				
				$a_i$	0.02477	0.05778				
				$t_i^*$	44.14	106.5				
				$\lambda_i^*$	0.002589	0.06499				
BRB	236	2	220	$i$	1	2	$9.484 \cdot 10^{-9}$	0.5217	20.36	
				$\alpha_i$	0.1304	0.8696				
				$a_i$	0.02383	0.06274				
				$t_i^*$	80.07	99.57				
				$\lambda_i^*$	0.1168	0.003313				
USB	49	3	149	$i$	1	2	$3.090 \cdot 10^{-5}$	1.199	6.53	
				$\alpha_i$	0.4949	0.1598				0.3453
				$a_i$	0.1387	0.2958				0.2752
				$t_i^*$	9.673	44.94				73.63
				$\lambda_i^*$	0.05111	0.0952				0.02493

Tabulka 8.1: Charakteristiky jednotlivých souborů, odhadnuté parametry rizikové funkce (8.1) a hodnoty pro výpočet jádrového odhadu rizikové funkce

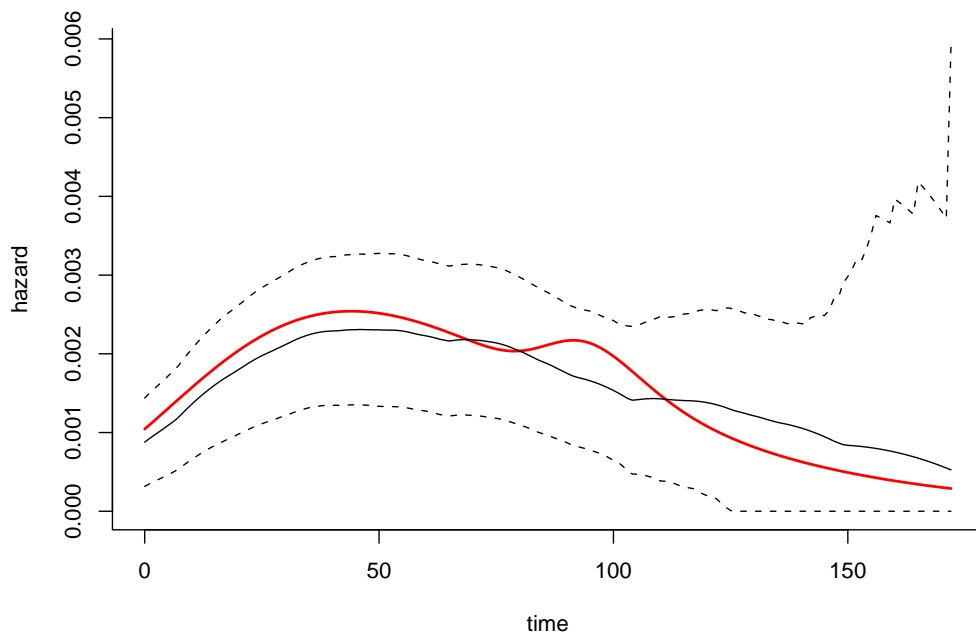
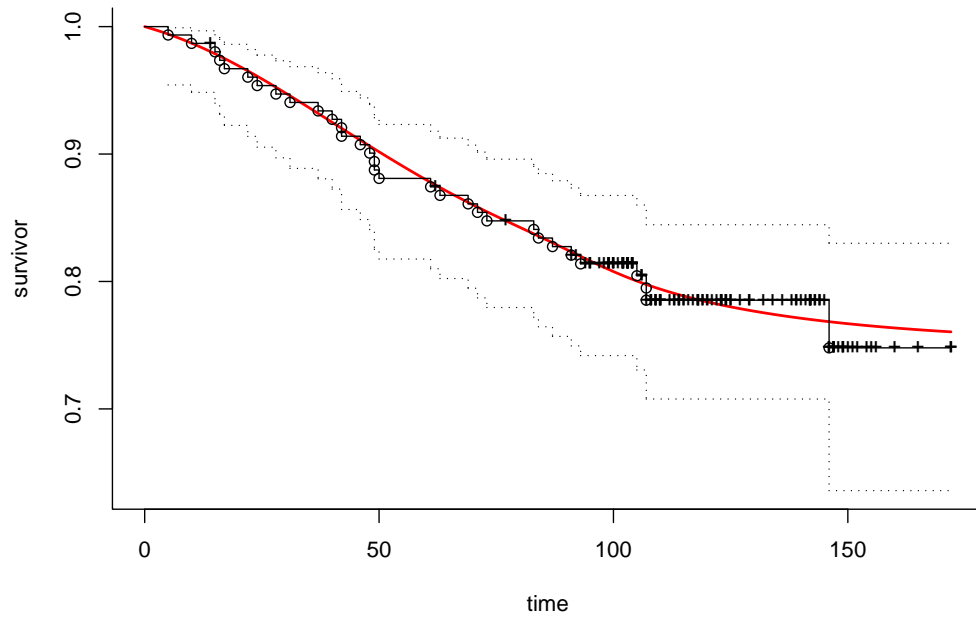
## 8.2 Diskuse a výhledy pro další výzkum

Navržený tvar rizikové funkce onkologických pacientů poměrně dobře vystihuje pozorování Interpretace parametrů je předmětem diskuse s onkology. Nejnovější studie (např. [28]) ukazují, že Gompertzova křivka je adekvátním popisem růstu nejen primárního nádoru, ale také šíření metastáz. Toto zjištění podporuje předpoklad přijatý v 6.3. Skutečnost, že parametry  $a_i$  se příliš neliší u souborů BRCB a BRB, tj. pro pacientky s touž diagnózou, by mohla ukazovat, že tyto parametry skutečně vyjadřuje proces — rychlost proliferace rakovinných buněk — probíhající v organismu.

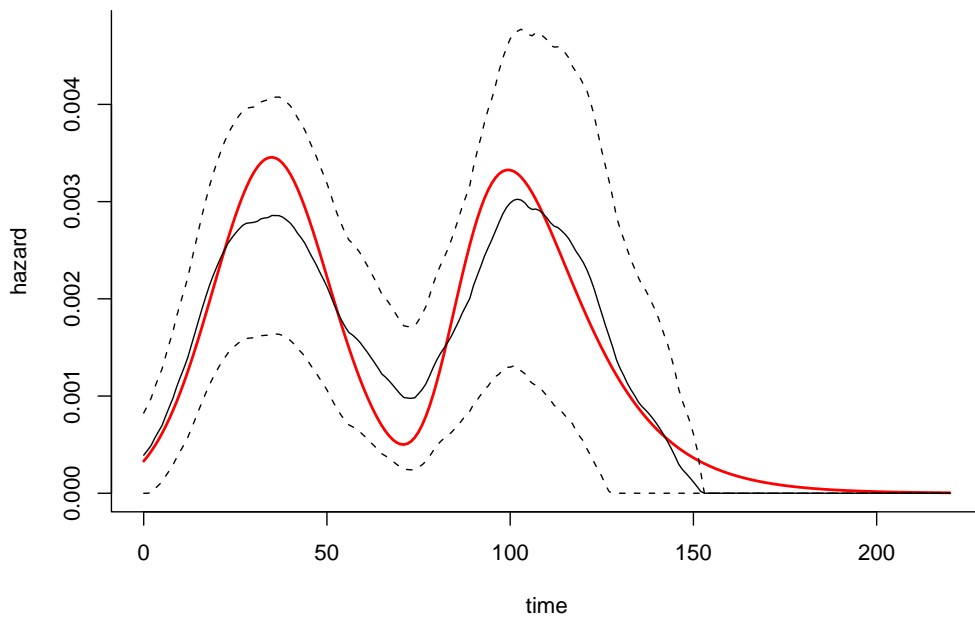
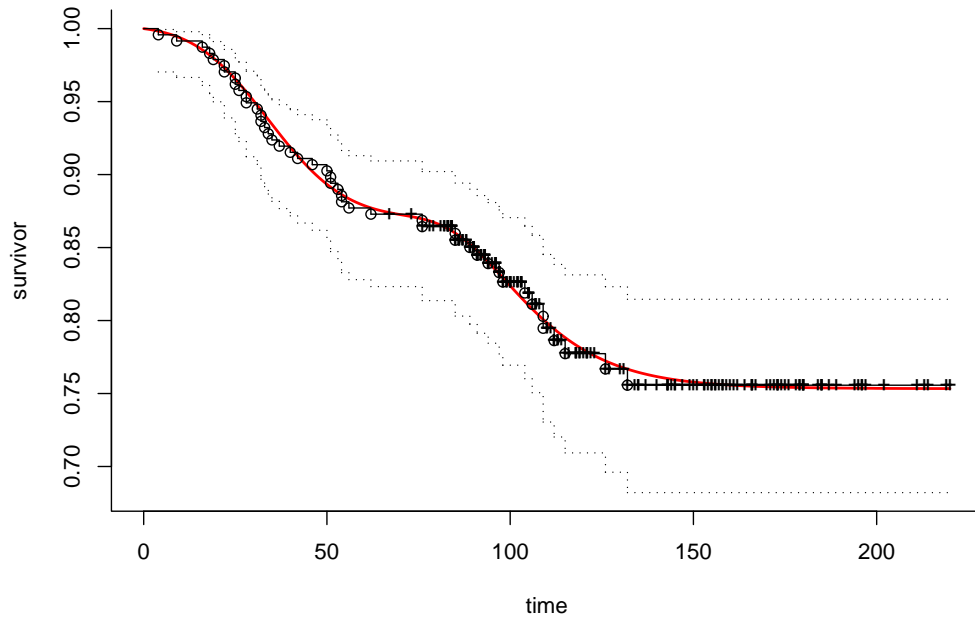
Z případné relevance parametrů modelu plyne námět pro další práci — intervalové odhady parametrů. Ty by následně umožnily testování nějakých hypotéz, porovnávání léčebných metod a podobně. Za první krok k intervalovým odhadům lze považovat simulace provedené v 7.2.

Důležitou otázkou, která zůstává otevřená, je identifikace skupin pacientů, jejichž velikosti jsou dány odhadnutými parametry  $\alpha_i$ . Ta by mohla sloužit jako prediktor největšího ohrožení konkrétních pacientů a tím k cílené péči o ně.

Zajímavým výsledkem je i metoda odhadu optimálního vyhlazovacího parametru pro jádrový odhad rizikové funkce onkologických pacientů pomocí parametrického odhadu této funkce. Existující neparametrické metody (např. [25], [42], [44], [34]) jsou asymptotické, tedy spolehlivé pro větší soubory, pro menší (jako byl např. USB) může navržená metoda představovat rozumnou alternativu.

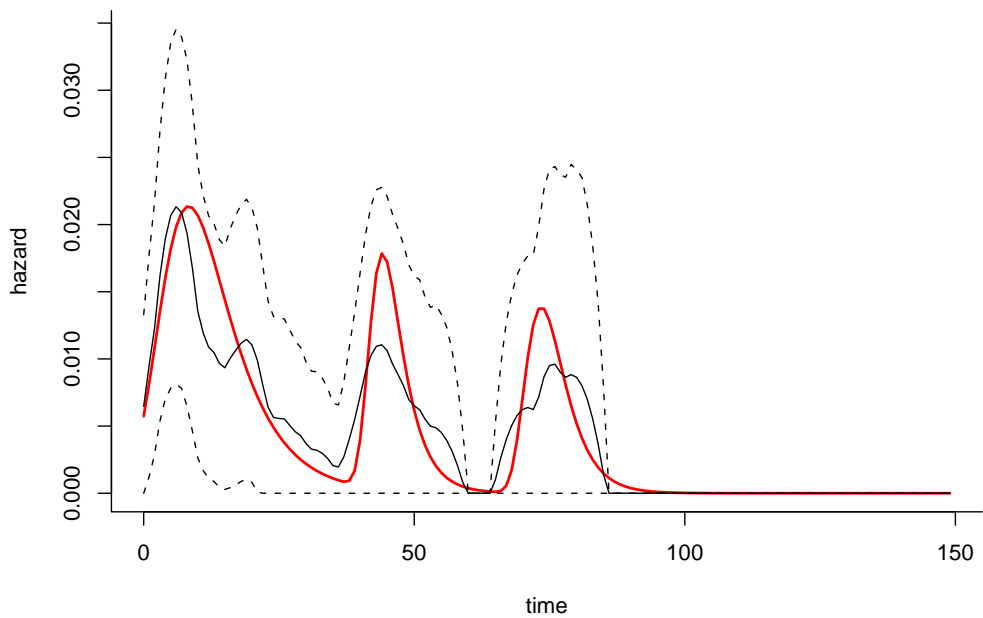
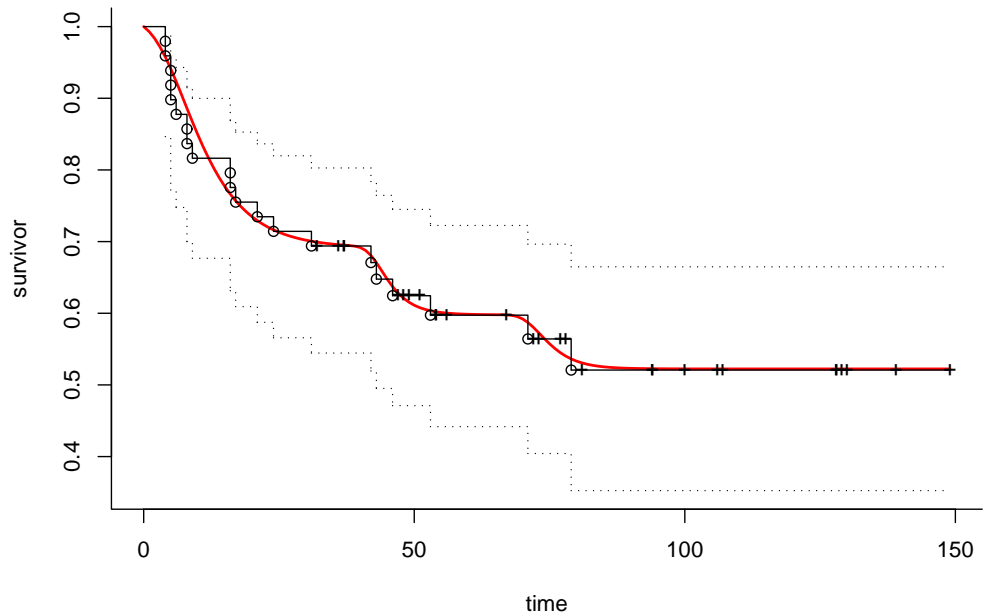


Obrázek 8.1: Funkce přežití (nahore) a riziková funkce (dole) pacientek ze souboru BRCB. Červená silná čára — funkce přežití a rizikové funkce odhadnutá parametricky, černá čára — neparametrický odhad funkce přežití (Kaplanův-Meierův) a rizikové funkce (jádrový), tečkovaná čára — 95% intervaly spolehlivosti pro neparametrické odhady, o — úplné pozorování, + — cenzorované pozorování.



Obrázek 8.2: Funkce přežití (nahore) a riziková funkce (dole) pacientek ze souboru BRB. Červená silná čára — funkce přežití a rizikové funkce odhadnutá parametricky, černá čára — neparametrický odhad funkce přežití (Kaplanův-Meierův) a rizikové funkce (jádrový), tečkovaná čára — 95% intervaly spolehlivosti pro neparametrické odhady,  $\circ$  — úplné pozorování,  $+$  — cenzorované pozorování.





Obrázek 8.3: Funkce přežití (nahore) a riziková funkce (dole) pacientek ze souboru USB. Červená silná čára — funkce přežití a rizikové funkce odhadnutá parametricky, černá čára — neparametrický odhad funkce přežití (Kaplanův-Meierův) a rizikové funkce (jádrový), tečkovaná čára — 95% intervaly spolehlivosti pro neparametrické odhady,  $\circ$  — úplné pozorování,  $+$  — cenzorované pozorování.



# Literatura

- [1] BARTUŠEK, M. *Numerické metody řešení diferenciálních rovnic*. 1. vyd. Brno: Rektorát UJEP, 1975.
- [2] BEGON, M. – HARPER, J. L. – TOWNSEND, C. R. *Ekologie. Jedinci populace a společenstva*. Olomouc: Vydavatelství Univerzity Plackého, 1997.
- [3] BUDÍKOVÁ, M. – MIKOLÁŠ, Š. – OSECKÝ, P. *Popisná statistika*. Třetí vydání, Brno: Masarykova univerzita, 2001.
- [4] BURTON, T. A. – HUTSON, V. Permanence for non-autonomous predator-prey systems. *Differ. Integral. Eqns.* 1991, vol. 4, p. 1269–1280.
- [5] CARPENTER, S. R. – COTTINGHAM, K. L. – STOW, C. A. Fitting predator-prey models to time series with observation errors. *Ecology*, 1994, vol. 75, no. 5, p. 1254–1264.
- [6] COLLETT, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*, Boca Raton-London-New York-Washington, D.C.: Chapman & Hall/CRC, 2003.
- [7] DIEKMANN, O. – DURRETT, R. – HADELER, K. P. – MAINI, P. – SMITH, H. L. *Mathematics inspired by biology*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999.
- [8] ECKSCHLAGER, T. – KOUTECKÝ, J. Solidní nádory u dětí a mladistvých. *Vesmír*, srpen 2004, vol. 134, no. 8, s. 436–440.
- [9] FAHRAEUS, R. The suspension stability of the blood. *Acta. med. scand.* 1921, vol. 55, p. 1–228.
- [10] FERNANDES, M. L. C. – ZANOLIN, F. Repelling conditions for boundary sets using Liapunov-like functions II. Persistence and periodic solutions. *J. Diff. Eqns.* 1990, vol. 86, p. 33–58.
- [11] FREEDMAN, H. I. – MASON, P. Persistence definitions and their connections. *Proc. Amer. Math. Soc.* 1990, vol. 109, p. 1025–1033.
- [12] FREEDMAN, H. I. – QUAN, H. S. Interactions leading to persistence in predator-prey systems with group defence. *Bull. Math. Biol.* 1988, vol. 50, p. 517–530.
- [13] FREEDMAN, H. I. – WALTMAN, P. Persistence in models of three interacting predator-prey populations. *Math. Biosci.* 1984, vol. 68, p. 213–231.
- [14] GARD, T. C. Uniform persistence in multispecies population models. *Math. Biosci.* 1987, vol. 85, p. 93–104.
- [15] HARRISON, G. W. Global stability of predator-prey interactions. *J. Math. Biol.* 1979, vol. 8, p. 159–171.
- [16] HARTMAN, P. *Ordinary differential equations*. New York: Willey, 1964.
- [17] HOFBAUER, J. A general cooperation theorem for hypercycles. *Mh. Math.* 1981, vol. 91, p. 233–240.

- [18] HOUGAARD, P. *Analysis of Multivariate Data*. New York-Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2001.
- [19] HUMPE, A. – RIGGERT, J. – MUNZEL, U. ET. AL. A prospective randomized, sequential, crossover trial of large-volume versus normal-volume leukapheresis procedures: effect on progenitor cells and engraftment. *Transfusion*. 1999, vol. 39, p. 1120–1127.
- [20] HUTSON, V. A theorem on average Liapunov functions. *Mh. Math.* 1984, vol. 98, p. 267–275.
- [21] HUTSON, V. – LAW, R. Permanent coexistence in general models of three interacting species. *J. Math. Biol.* 1985, vol. 21, p. 285–298.
- [22] HUTSON, V. – SCHMITT, K. Permanence and the dynamics of biological systems. *Math. Biosci.* 1992, vol. 111, p. 1–71.
- [23] KAPLAN, E. I. – MEIER, P. V. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the Am. Stat. Assoc.* 1958, vol. 53, p. 457–481.
- [24] KOZUSKO, F. – BAJZER, Ž. Combining Gompertzian growth and cell population dynamics. *Math. Biosci.* 2003, vol. 185, p. 153–167.
- [25] MARRON, J. S. – PADGETT, W. J. Asymptotically optimal bandwidth selection for kernel density estimators from randomly right-censored samples. *Annals of Statistics*. 1987, vol. 15, no. 4, p. 1520–1535.
- [26] MAUDE, A. D. – WHITMORE, R. L. A generalized theory of sedimentation. *Brit. J. Appl. Phys.* 1958, vol. 9, p. 477–482.
- [27] MCCALLUM, H. *Population parameters: Estimation for ecological models*. London-Carlton-Paris: Blackwell Science, 2000.
- [28] MEHRARA, E. – FORSELL-ARONSSON E. – BERNHARDT P. Specific growth rate (SGR): A method to study clinical tumour growth. *ECMTB 2005. European Conference on Mathematical and Theoretical Biology*. Dresden, Germany, July 18–22, 2005. Book of Abstracts 2, p. 260.
- [29] MUKHERJEE, D. – ROY, A. B. Uniform persistence and global stability of two prey-predator pairs linked by competition. *Math. Biosci.* 1990, vol. 99, p. 31–45.
- [30] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology*. 2nd edition, Berlin: Springer, 1990.
- [31] MÜLLER, H. G. – WANG, J. L. Nonparametric analysis of changes in hazard rates for censored survival data: An alternative change-point models. *Biometrika*. 1990, vol. 77, no. 2, p. 305–314. 1990
- [32] NACHTIKAL, F. *Technická fyzika*. 4. vydání, Praha: Státní nakladatelství učebnic, 1951.
- [33] NELSON, W. Theory and applications of hazard plotting for censored data. *Technometrics*. 1972, vol. 14, p. 945–966.
- [34] NIELSEN, J. P. – LINTON, O. B. Kernel estimation in a nonparametric marker dependent hazard model. *Annals of Statistics*. 1995, vol. 23, no. 5, p. 1735–1748.
- [35] OKA, S. A physical theory of erythrocyte sedimentation. *Biorheology*. 1985, vol. 22., p. 315–321.
- [36] PASSOS-COELHO, J. L. – MACHADO, M. A. – LÚCIO, P. ET AL. Large-volume leukaphereses may be more efficient than standard-volume leukaphereses for collection of peripheral blood progenitor cells. *J. Hematother.* 1997, vol. 6, p. 465–474

- [37] RALSTON, A. *A First Course in Numerical Analysis*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1965.  
Český překlad: *Základy numerické matematiky*. Praha: Academia, 1978.
- [38] R DEVELOPMENT CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing*, Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2003.  
<http://www.R-project.org/>
- [39] RICK, O. – BEYER, J. – KINGREEN, D. ET AL. Successful autologous bone marrow rescue in patients who failed peripheral blood stem cell mobilization. *Ann. Hematol.* 2000, vol. 79, p. 681–686.
- [40] SCHLENKE, P. – FROHN, C. – HENNIG, H. ET AL. Collection efficiencies of CD34+ progenitor cells and mononuclear cells in leukapheresis products quantified by flow cytometry and calculated on the basis of a new formula. *Vox Sang.* 2000, vol. 78, p. 242–249.
- [41] STENSETH, N. C. – FALCK, W. – BJØRNSTAD, N. O. – KREBS, C. J. Population regulation in snowshoe hare and the Canadian lynx: asymmetric food web configurations between hare and lynx. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*. 1997, vol. 94, p. 5147–5152.
- [42] TANNER, M. A. – WONG W. H. Data-Based Nonparametric Estimation of the Hazard Function with Applications to Model Diagnostis and Exploratory Analysis. *Journal of the Am. Stat. Association*. 1984, vol. 79, no. 35, p. 174–182.
- [43] TURYN, L. Remarks on “Persistence in models of three interacting predator-prey populations”. *Math. Biosci.* 1992, vol. 110, p. 125–130.
- [44] UZUNOGULLARI, U. – WANG, J. L. A comparison of hazard rate estimators for left truncated and right censored data. *Biometrika*. 1992, vol. 79, no. 2, p. 297–310.
- [45] VANCE, R. R. A general dynamical model of one consumer-one resource interactions. *J. Math. Biol.* 1990, vol. 28, p. 645–669.
- [46] VANCE, R. R. – CODDINGTON, E. A. A nonautonomous model of population growth. *J. Math. Biol.* 1989, vol. 27, p. 491–506.
- [47] ZACHARDA, M. – PULTAR, O. – MUŠKA, J. Washing technique for monitoring mites in apple orchards. *Exp. Appl. Acarol.* 1988, vol. 5, p. 181–183.
- [48] ZINGSEM, J. – ZEILER, T. — WEISBACH, V. ET AL. PBSC — collection in patients using the FRESENIUS-AS 104 Leucollect — protocol. *Int. J. Cell Cloning*. 1992, vol. 10, suppl. 1, p. 85–87.
- [49] СВИРЕЖЕВ, Ю. М. – ЛОГОФЕТ, Д. О. *Устойчивость биологических сообществ*. Москва: Наука, 1978.

# Publikace Z. Pospíšila

## I. Původní vědecké práce v časopisech s $IF > 0.5$

- (1) MAYER, J. – KREJČÍ, M. – DOUBEK, M. – POSPÍŠIL, Z. – BRYCHTOVÁ, Y. – TOMIŠKA, M. – RÁČIL, Z. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2005, vol. 35, no. 7, p. 699–705.
- (2) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – KOŘÍSTEK, Z. Mathematical model of peripheral blood stem cell harvest kinetics. *Bone Marrow Transplantation* 2003, vol. 32, no. 8, p. 749–757.
- (3) OBOŘILOVÁ, A. – MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – KOŘÍSTEK, Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: Efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *Journal of Pain and Symptom management*. 2002, vol. 24, no. 6, p. 608–615.
- (4) POSPÍŠIL, Z. Remark on the dissipativity of an  $n$  prey-one predator system. *Math. Biosci.* 1996, vol. 131, p. 173–183.
- (5) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – LITZMAN J. The mechanism of erythrocyte sedimentation in Westergren's examination. *Biorheology*. 1992, vol. 29, no. 2–3, p. 261–271.
- (6) HLUCHÝ, M. – POSPÍŠIL, Z. Damage and economic injury level of eriophyid and tetranychid mites on grapes in Czechoslovakia. *Exp. Appl. Acarol.* 1992, vol. 14, p. 95–106.
- (7) HLUCHÝ, M. – POSPÍŠIL, Z. – ZACHARDA, M. Phytophagous and predatory mites (Acari: Tetranychidae, Eriophyidae, Phytoseiidae, Stigmaeidae) in South Moravian vineyards, Czechoslovakia, treated with various types of chemicals. *Exp. Appl. Acarol.* 1991, vol. 13, p. 41–52.

## II. Původní vědecké práce v časopisech s $0.1 \leq IF \leq 0.5$

- (1) POSPÍŠIL, Z. Hyperbolic sine and cosine functions on measure chains. *Nonlin. Anal. TMA*. 2001, vol. 47, no. 2, p. 861–872.
- (2) KOMPRDA, T. – POSPÍŠIL, Z. Effective degradability of crude protein and organic matter of lucerne hay – Comparison of two kinetic models. *Živočišná výroba*. 1993, vol. 38, no. 4, p. 317–324.
- (3) ŽIŽLAVSKÝ, J. – MIKŠÍK, J. – GAJDŮŠEK, S. – POSPÍŠIL, Z. Průběh a variabilita složek a vlastností mléka krav v prvních 100 dnech laktace *Živočišná výroba*. 1989, vol. 34, no. 8, p. 675–685.
- (4) ŠUBRT, J. – BERKA, J. – POSPÍŠIL, Z. – PÍZA, B. – JIRKA, S. Vliv plemenářské práce na produkční ukazatele krav při realizaci převodného křížení. *Živočišná výroba*. 1989, vol. 34, no. 5, p. 389–392.
- (5) ŽIŽLAVSKÝ, J. – MIKŠÍK, J. – POSPÍŠIL, Z. Změny hmotnosti prvotetek během prvních 100 dnů laktace. *Živočišná výroba*. 1989, vol. 34, no. 4, p. 349–356.

## III. Původní vědecké práce v časopisech s $IF < 0.1$ nebo bez $IF$

- (1) DOŠLÝ, O. – POSPÍŠIL, Z. Hyperbolic transformation and hyperbolic difference systems. *Fasciculi Math.* 2001, no. 32, p. 26–48.

- (2) MAYER, J. – KOŘÍSTEK, Z. – KRAHULOVÁ, M. – POSPÍŠIL, Z. – DOUBEK, M. – KLABUSAY, M. – BRYCHTOVÁ, Y. – HOFFOVÁ, V. – ČERŇANSKÁ, J. – KREJČÍ, M. – VORLÍČEK, J. Odběr transplantátů periferních kmenových buněk krvetvorby u dobrovolných dárců – sourozenců nemocných. *Vnitřní lékařství*. 2001, vol. 47, Supplementum, p. 15–28.
- (3) MAYER, J. – KOŘÍSTEK, Z. – POSPÍŠIL, Z. – VÁŠOVÁ, I. – ADAM, Z. – HÁJEK, R. – KREJČÍ, M. – KRÁL, Z. – NAVRÁTIL, M. – VORLÍČEK, J. – BOURKOVÁ, L. – MATÝŠKOVÁ, M. – ADLER, J. – VINKLÁRKOVÁ, J. – KLABUSAY, M. – KOUTNÁ, I. – HOFFOVÁ, V. – SCHMITZOVÁ, D. – JANOVSÁ, E. Kinetika obnovy krvetvorby po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci periferních kmenových buněk. *Čas. lék. čes.* 1999, vol. 138, no. 6, p. 170–177.
- (4) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. Mechanismus sedimentace erytrocytů. Víme dnes více než Robin Fahreus? *Vnitřní lékařství*. 1993, vol. 39, no. 6, p. 604–612.
- (5) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – LITZMAN, J. Viskozita plazmy, její ovlivnění některými bílkovinami plazmy. *Vnitřní lékařství*. 1992, vol. 38, no. 4, p. 357–364.
- (6) HLUCHÝ, M. – POSPÍŠIL, Z. Škodlivost fytofágních roztočů čeledi Eriophyidae a Tetranychidae (Acari: Tetrápodili, Prostigmata) na révě vinné. *Ochr. Rostl.* 1991, vol. 27, no. 3–4, p. 273–285.
- (7) MAYER, K. – MAKEŠOVÁ, D. – MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. Význam přecitlivělosti I. typu na plísň u podzimmých respiračních alergóz. *Vnitřní lékařství*. 1989, vol. 35, no. 6, p. 551–557.

#### IV. Příspěvky ve sbornících světových nebo evropských konferencí

- (1) OPLUŠTIL, Z. – POSPÍŠIL, Z. An oscillation criterion for a dynamic Sturm-Liouville Equation. In AULBACH, B. – ELAYDI, S. – LADAS, G. (eds.) *New Progress in Difference Equations. Proceedings of the Sixth International Conference on Difference Equations, Augsburg, Germany 2001*. Boca Raton-London-New York-Washington, D.C.: Chapman&Hall/CRC, 2004, p. 317–324.
- (2) POSPÍŠIL, Z. Logistic equation on measure chains. In KRBEK, M. – KUBEN, J. – VOSMANSKÝ, J. (eds.) *EQUADIFF 10*. Prague, Czech Republic, August 27–31, 2001. EQUADIFF 10 CD ROM. Papers, p. 339–347.
- (3) POSPÍŠIL, Z. On the permanence of non-autonomous competitive systems. In AKÇA, H. – COVACHEV, V. – LITSYN, E. (eds.) *International Conference Biomathematics Bioinformatics and Applications of Functional Differential Difference Equations*. Alanya, Turkey, July 14–19, 1999. Proceedings, p. 155–164.
- (4) HLUCHÝ, M. – POSPÍŠIL, Z. Use of the predatory mite *Typhlodromus pyri* Scheuten (Acari: Phytoseiidae) for biological protection of grape vines from phytophagous mites. In DUSBÁBEK, F. – BUKVA, V. (eds.) *Modern Acarology*, vol. 2. Prague: Academia and SPB Academic Publishing bv, The Hague, 1991, p. 655–660.

#### V. Abstrakta ve sbornících světových nebo evropských konferencí

- (1) POSPÍŠIL, Z. A parametric estimation of hazard function for cancer patients. *ECMTB 2005. European Conference on Mathematical and Theoretical Biology*. Dresden, Germany, July 18–22, 2005. Book of Abstracts 2, p. 203.
- (2) HOROVÁ, I. – POSPÍŠIL, Z. – ZELINKA, J. Survival data: Kernel estimates and dynamical models. *COMPSTAT'04. 16th Symposium of IASC on Computational Statistics*. Prague, Czech Republic, August 23–27, 2004. Book of Abstracts, p. 145.
- (3) POSPÍŠIL, Z. Population models on measure chains. *Computational and Mathematical Population Dynamics. Joint Conference MPD 7-DeStoBio 3*. Trento, Italy, June 21–25, 2004. Abstracts, p. 129.

- (4) POSPÍŠIL, Z. The Abel dynamic equation. *8th International Conference on Difference Equations and Applications ICDEA 2003*. Brno, Czech Republic, July 8–August 1, 2003. Program, abstracts, p. 60.
- (5) POSPÍŠIL, Z. A unified model of continuous, discrete and impulsive population growth. *International conference Functional differential equations and applications*. Beer-Sheva, Israel, June 9–13, 2002. Abstracts, p. 53.
- (6) POSPÍŠIL, Z. Logistic equation on time scales. *Czechoslovak international conference on differential equations and their applications EQUADIFF 10*. Prague, Czech Republic, August 27–31, 2001. Abstracts, posters, extended abstracts, p. 71.
- (7) POSPÍŠIL, Z. Oscillation of a second order linear dynamic equation. *Sixth international conference on difference equations and applications*. Augsburg, Germany, July 30–August 3, 2001. Infos, program, abstracts, p. 85.
- (8) MAYER, J. – KOŘÍSTEK, Z. – POSPÍŠIL, Z. Bone marrow releases large quantities of cells during apheretic procedure: Mathematical model and clinical data. *American society of hematology. Forty-third annual meeting*. Orlando, Florida, December 7–11, 2001. *Blood*. 2001, vol. 98, no. 11, part 2. – Program and abstracts, p. 332.
- (9) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – KOŘÍSTEK, Z. Mathematical model of peripheral blood progenitor cell mobilization and harvest: theoretical considerations and clinical applications. *6th Annual Meeting of the European Haematology Association*. Frankfurt, Germany, June 21–24, 2001. *The Hematology Journal*. 2001, vol. Supplement I – Abstracts, p. 208.
- (10) MAYER, J. – KOŘÍSTEK, Z. – POSPÍŠIL, Z. – VORLÍČEK, J. Mononuclear cell dose is not a reliable factor for prediction of hematopoietic recovery after PBSC autografting. *25th Annual Meeting European Group for Blood and Marrow Transplantation and 15th Meeting of the Nurses Group*. Hamburg, Germany, March 21–25, 1999. *Bone Marrow Transplantation*. 1999, vol. 23, Suppl. 1. – Abstract Book, p. 205.
- (11) POSPÍŠIL, Z. Permanence of a nonautonomous predator-prey system. *Fifth International Conference Mathematical Population Dynamics*. Zakopane, Poland, June 21–26, 1998. Abstracts of plenary talks.

## VI. Příspěvky ve sbornících národních nebo mezinárodních konferencí

- (1) POSPÍŠIL, Z. Gompertzian hazard function. In KOVÁČOVÁ, M. (ed.) 4<sup>th</sup> International Conference Aplimat. Bratislava: Slovak University of Technology, 2005, p. 341–346.
- (2) POSPÍŠIL, Z. Hazard function. A deterministic point of view. In HOROVÁ, I. (ed.) Summer School DATASTAT 03, Proceedings. Brno: Masaryk University, 2004, p. 315–323.
- (3) POSPÍŠIL, Z. Gompertzian survivor function — a simulation study. In DIBLÍK, J. – JANOCHOVÁ, J. – PŘIBYL O. (eds.) 3. matematický workshop. Sborník příspěvků CD-ROM. Brno: FAST VUT, 2004, /prisp04/pospisil.pdf, p. 1–7.
- (4) POSPÍŠIL, Z. Diferenciální rovnice se zpožděním a program R-language. In HÁJKOVÁ, E. – VÉMOLOVÁ, R. (eds.) XXII. mezinárodní kolokvium o řízení osvojovacího procesu. Sborník abstrakt a elektronických verzí příspěvků na CD-ROMu. Vyškov: VVŠPV FEOSL, 2004, /6clanky/1pospisz.pdf, p. 1–10.
- (5) POSPÍŠIL, Z. Matematické modely v biologii s programem Maple. In HÁJKOVÁ, E. – VÉMOLOVÁ, R. (eds.) XXI. mezinárodní kolokvium o řízení osvojovacího procesu. Sborník abstrakt a elektronických verzí příspěvků na CD-ROMu. Vyškov: VVŠPV FEOSL, 2003, /clanky/1pospisz.pdf, p. 1–9.
- (6) POSPÍŠIL, Z. Odhad parametrů logistické rovnice. In HARTMANN, J. – MICHÁLEK, J. – PEŠEK, J. (eds.) Biometrické metody a modely v současné vědě a výzkumu. Sborník referátů z 15. letní školy biometriky. Brno: ÚKZÚZ, 2002, p. 179–187.



- (7) POSPÍŠIL, Z. An inverse problem for matrix trigonometric and hyperbolic functions on measure chains. In BARTUŠEK, M. – DOŠLÝ, O. (eds.) *Colloquium on Differential and Difference Equations, CDDE 2002*. Brno, Czech Republic, September 4-6, 2002. Proceedings, p. 205–211.
- (8) POSPÍŠIL, Z. Jak vyprávět biologům o matematice. In VÁGNER, M. (ed.) XX. mezinárodní kolokvium o řízení osvojovacího procesu. Vyškov: VVŠPV, 2002, p. 315–318.
- (9) POSPÍŠIL, Z. Bůh a hry, matematické. In K LAPETEK, M. (ed.) Evropa mezi vědou a vírou. Hledání nové konfigurace. Brno: VUT, 2001, p. 125–135.
- (10) POSPÍŠIL, Z. Sjednocení spojité a diskrétní analýzy. In ZLATNÍK, J. (ed.) XIX. vědecké kolokvium o řízení osvojovacího procesu. Vyškov: VVŠPV, 2001, p. 287–290.
- (11) POSPÍŠIL, Z. „Spirituální bytosti“ a matematika. In ZLATNÍK, J. (ed.) XVIII. mezinárodní kolokvium o řízení osvojovacího procesu. Vyškov: VVŠPV, 2000, p. 254–257.
- (12) POSPÍŠIL, Z. Vývoj vzorců chování. In ZLATNÍK, J. (ed.) XVII. mezinárodní kolokvium o řízení osvojovacího procesu. Vyškov: VVŠPV, 1999, p. 163–166.
- (13) POSPÍŠIL, Z. Víno a roztoči (o jednom ekologickém modelu). In HARTMANN, J. – HOROVÁ, I. – PEŠEK, J. (eds.) Biometrické metody a modely v současné vědě a výzkumu. Sborník referátů z 13. letní školy biometriky. Brno: ÚKZÚZ, 1998, p. 159–165.
- (14) POSPÍŠIL, Z. Využití statistických programů sálových počítačů na VŠZ. In RYBIČKA, J. (ed.) Sborník referátů 16. celostátní konference Využití počítačů na vysokých školách. Brno: VŠZ, 1989, p. 123–126.

## VII. Abstrakta ve sbornících národních nebo mezinárodních konferencí

- (1) POSPÍŠIL, Z. An inverse problem for matrix trigonometric and hyperbolic functions. *Colloquium on differential and difference equations*. Brno, Czech Republic, September 4–6, 2002. Program, abstracts, p. 47.
- (2) POSPÍŠIL, Z. Hyperbolic systems on time scales. *Colloquium on differential and difference equations*. Brno, Czech Rep. – September 5–8, 2000. Program, abstracts, extended abstracts, p. 79–80.
- (3) POSPÍŠIL, Z. Hyperbolic difference systems. *Sixth colloquium on the qualitative theory of differential equations*. Szeged, Hungary, August 10–14, 1999. Abstracts, p. 40.
- (4) POSPÍŠIL, Z. On an asymptotical property of a nonautonomous Kolmogorov-type system. *Workshop on qualitative theory of differential equations*. Brno, Czech Rep. – September 2–5, 1998.
- (5) NAVRÁTILOVÁ, M. – POSPÍŠIL, Z. Biologická ochrana skleníkových paprik proti třásněnkám (Thsanoptera, Thripidae) dravou plošticí Orius insidiosus Say (Anthocoridae). *XIII. česká a slovenská konference o ochraně rostlin*. Praha, 12.–15. září 1994. Sborník referátů.
- (6) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – LITZMAN, J. Mechanismus sedimentace erytrocytů. Víme dnes více než Robin Fahreus? *X. hematologicko-transfuziologický sjezd*. Brno, 5.–9. září 1992. Abstrakta.
- (7) HLUCHÝ, M. – POSPÍŠIL, Z. – ZACHARDA, M. Fytofágní a draví roztoči ve vinicích s různým režimem chemického ošetření. *XII československá konference o ochraně rostlin*. Praha, 17.–19. září 1991. Sborník referátů, p. 359–360.
- (8) POSPÍŠIL, Z. – HLUCHÝ, M. Škodlivost fytofágních roztočů na révě vinné. *XII československá konference o ochraně rostlin*. Praha, 17.–19. září 1991. Sborník referátů, p. 293–294.
- (9) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – LITZMAN, J. – BURSA, J. Které složky krve ovlivňují rychlost sedimentace erytrocytů? *VII dny mladých internistů* Košice, 15.–16. IX. 1988. Súhrny prednášok, p. 75.

- (10) MAYER, K. – MAKEŠOVÁ, D. – MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. Význam přecitlivělosti I. typu na plísň u podzimních respiračních alergóz. *VI celoštátny zjazd alergológov a klinických imunológov*. Bratislava, 2.–4. decembra 1987. Program.

#### VIII. Publikace v odborných časopisech

- (1) OBOŘILOVÁ, A. – MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. – KOŘÍSTEK, Z. – VORLÍČEK, J. – HAVRANOVÁ, J. Symptomatická parenterální antipyretická léčba u onkologicky nemocných – srovnání metamizolu, diclofenacu a propacetamolu. *Klinická onkologie*. 1999, vol. 12, no. 6, p. 200–205.
- (2) MAYER, J. – KOŘÍSTEK, Z. – POSPÍŠIL, Z. – VORLÍČEK, J. – BOURKOVÁ, L. – MATÝŠKOVÁ, M. – ADLER, J. – KOUTNÁ, I. – HOFFOVÁ, V. – SCHMITZOVÁ, D. Množství mononukleárních buněk není spolehlivé pro ohodnocení kvality transplantátu periferních kmenových buněk. *Klinická onkologie*. 1998, vol. 11, no. 5, p. 163–167.
- (3) MAYER, J. – POSPÍŠIL, Z. Agregace erytrocytů. *Praktický lékař*. 1992, vol. 72, no. 8, p. 281–284.
- (4) HLUCHÝ, M. – NAVRÁTILOVÁ, M. – POSPÍŠIL, Z. Účinnost směsí insekticidů na mšiči chmelovou (Phordon humuli Schrank). *Zprávy odboru karantény a ochrany rostlin*. 1990, vol. 31, no. 2, p. 18–39.
- (5) ŠEDIVÝ, V. – POSPÍŠIL, Z. Vliv životního prostředí na růst šestnáctiletých chlapců. *Acta hyg. epidemiol. et microbiol.* 1990, no. 4, p. 1–9.

#### IX. Učební texty

- (1) KALAS, J. – POSPÍŠIL, Z. Spojité modely v biologii. Brno: Masarykova Univerzita, 2001. 256 p. ISBN 80-210-2626-X.
- (2) POSPÍŠIL, Z. Rovnice matematické fyziky [online]. c2004.  
<<http://www.math.muni.cz/~pospisil/FILES/RovMatFyz.pdf>>
- (3) POSPÍŠIL, Z. Matematická analýza pro fyziky [online]. c2003.  
<[http://www.math.muni.cz/~pospisil/FILES/MA\\_Fy.pdf](http://www.math.muni.cz/~pospisil/FILES/MA_Fy.pdf)>
- (4) POSPÍŠIL, Z. Matematická analýza pro VUT [online]. c2005.  
<[http://www.math.muni.cz/~pospisil/FILES/MA\\_VUT.pdf](http://www.math.muni.cz/~pospisil/FILES/MA_VUT.pdf)>

**Souhrn:** Práce se zabývá souvislostmi diferenciálních rovnic a biomedicínských věd. Na konkrétních autorových výsledcích je ukázáno, že podněty z ekologie přináší motivaci k abstraktnímu matematickému výzkumu v oblasti kvalitativní teorie diferenciálních rovnic, modely reálných procesů pomocí diferenciálních rovnic přináší podněty k výzkumu v medicíně a spojení diferenciálních rovnic a matematické statistiky obohacuje metody analýzy přežití. Dále jsou v práci navrženy a testovány algoritmy pro odhady parametrů konkrétních deterministických modelů.

**Abstract:** The aim of the work is to present some connections among differential equations and bio-medical sciences. Concrete examples of author's results show that some impulses arising in ecology brings a motivation to an abstract mathematical research in the field of qualitative theory of differential equations, that differential equations models of real phenomena stimulate a subsequent medical research and that a connection of differential equations and mathematical statistics enriches methods of survival analysis. The work also suggests some algorithms for estimations of parameters to certain deterministic models.