

VĚDECKÉ SPISY VYSOKÉHO UČENÍ TECHNICKÉHO V BRNĚ

*Edice Habilitační a inaugurační spisy, sv. 204*

*ISSN 1213-418X*

**Zdeněk Pospíšil**

**DIFERENCIÁLNÍ ROVNICE  
V BIOLOGII A MEDICÍNĚ**

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta strojního inženýrství

**RNDr. Zdeněk Pospíšil, Dr.**

**DIFERENCIÁLNÍ ROVNICE  
V BIOLOGII A MEDICÍNĚ**

**DIFFERENTIAL EQUATIONS  
IN BIOLOGY AND MEDICINE**

**Zkrácená verze habilitační práce**



Brno 2006

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Obyčejné diferenciální rovnice, kvalitativní teorie, odhad parametrů, matematické modelování, populační dynamika, hematologie, analýza přežití

## **KEY WORDS**

Ordinary differential equations, qualitative theory, estimation of parameters, mathematical modeling, population dynamics, hematology, survival analysis.

Práce je uložena na Oddělení pro vědu a výzkum Fakulty strojního inženýrství Vysokého učení technického v Brně.

© Zdeněk Pospíšil, 2006

ISBN 80-214-3170-9

ISSN 1213-418X

# Obsah

Představení autora habilitační práce	4
Úvod do problematiky	5
Úvod k habilitační práci	6
<b>1 Modely populační dynamiky</b>	<b>8</b>
1.1 Ohraničenost řešení modelu společenstva predátora a $n$ druhů kořisti . . . . .	8
1.2 Odhad parametrů konkrétního modelu . . . . .	12
1.3 Aplikace na reálná data a diskuse . . . . .	18
<b>2 Hematologie</b>	<b>20</b>
<b>3 Analýza přežití</b>	<b>24</b>
3.1 Přežívání homogenní populace . . . . .	24
3.2 Odhad funkce přežití a rizikové funkce . . . . .	28
3.3 Přežívání nehomogenní populace . . . . .	31
3.4 Diskuse a výhledy pro další výzkum . . . . .	34
Literatura citovaná v habilitační práci	35
Vybrané publikace Z. Pospíšila	37
Souhrn/Abstract	40



## 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 třítydenní 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 do problematiky

Fyzika, vyjadřující své poznatky jazykem matematiky, byla ideálem všech přírodních věd, vědy o životě nevyjímaje. Vyjádření zákonitostí pomocí matematických formulí umožňuje přesnou a kvantifikovanou, tedy testovatelnou, predikci výsledků procesů. Formule, které předpovídají správně, lze považovat za vyjádření přírodních zákonů.

Patrně prvním vážně míněným pokusem o matematizaci děje odehrávajícího se v oblasti živých bytostí byl popis vývoje epidemie moru Daniela Bernoulliho (1760); Fibonacciho králíci (1202) jsou spíše zajímavou hříčkou. D. Bernoulli popsal šíření moru obyčejnou diferenciální rovnicí, která nyní nese jeho jméno. Pro růst populace si Thomas Malthus (1798) vypůjčil matematický termín („populace roste s geometrickou řadou“), jeho Esej o principu populace však nelze za aplikaci matematiky považovat. Polemika s jeho závěry však vyprovokovala Pierra Verhulsta (1838) k vytvoření adekvátnějšího — nyní již skutečně matematického — popisu vývoje populace v prostředí s omezenými zdroji pro život. Verhulst využil obyčejnou diferenciální rovnici

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

kde  $x = x(t)$  označuje velikost populace,  $r$  vnitřní koeficient růstu (rozdíl mezi fyziologickou porodností a úmrtností) a  $K$  kapacitu (úživnost) prostředí. Dalším úspěšným využitím matematiky v biologii bylo vysvětlení paradoxního úbytku úlovku tuňáků v Jaderském moři po první světové válce podané Vito Volterrou (1926). Matematickým nástrojem se stala kvalitativní teorie obyčejných diferenciálních rovnic, konkrétně analýza systému

$$\dot{x} = rx - axy, \quad \dot{y} = -dy + bxy,$$

kde  $x$  resp.  $y$  označují velikosti populace kořisti (sardinek) resp. dravce (tuňáků),  $r$  vnitřní koeficient růstu kořisti,  $d$  úmrtnost dravce za nepřítomnosti kořisti,  $a$  „sílu predáčního tlaku“ a  $b$  efektivitu zpracování kořisti dravcem. Stejně systémy rovnic studoval, nejprve nezávisle na Volterrovi, také Alessandro Lotka (1920) v souvislosti s kinetikou chemických reakcí. Od Volterrových a Lotkových prací lze datovat vznik matematické biologie. Jejím podstatným obohacením se dále staly modely morfogeneze Alana Turinga (1951), vyjádřené parciálními diferenciálními rovnicemi typu

$$u_t = D\Delta u + f(u),$$

tj. rovnicemi reakce-difúze. Tyto čtyři, po mém soudu reprezentativní, příklady setkávání matematiky s vědami o životě ukazují, že teorie diferenciálních rovnic je podstatnou částí matematiky v biologii a medicíně využitelné. Také současná „bible“ matematické biologie [30]<sup>1</sup> je z asi 90% o diferenciálních rovnicích (zbytek o rovnicích diferenčních), z toho  $\frac{4}{5}$  jsou rovnice parciální.

---

<sup>1</sup>Čísla v hranatých závorkách odkazují na seznam literatury na str. 35.

Od dvacátých let minulého století bylo vytvořeno a studováno nepřehledné množství matematických modelů dějů na všech úrovních organizace živé hmoty — od biochemických reakcí přes geny, buňky, tkáně, orgány, organismy až po populace, společenstva a ekosystémy. Nelze ovšem říci, že by se tím biologie přiblížila k ideálu exaktnosti fyziky. Často totiž existuje několik vzájemně na sebe nepřevoditelných modelů jednoho jevu. Žádný z takových modelů samozřejmě nelze prohlásit za „přírodní zákon“, analogii např. zákona nejmenší akce v mechanice; není ničím více než modelem, zjednodušeným obrazem skutečnosti, nikoliv její podstatou. Místo matematiky ve vědách o životě je tak podobné její úloze v technických vědách.

Biologie a medicína naopak také svými otázkami přispívá k rozvoji i čisté matematiky. Reprezentativní příklady z oblasti teorie parciálních diferenciálních rovnic jsou uvedeny např. v publikaci [7].

## Úvod k habilitační práci

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. 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 čeledí Eriophyidae a Tetranychidae. Mají však přirozeného nepřitele, 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: (i) Je populace predátora skutečně schopna redukovat populaci kořisti, zabránit jejímu exponenciálnímu růstu? (ii) Pokud ano, při jakých populačních hustotách dravý roztoč omezuje fytofágy? (iii) 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 věnován oddíl

1.1, který prezentuje výsledek publikovaný v práci [I.(4)]<sup>2</sup>. Druhý je zpracován v habilitační práci (jedná se o variantu výsledku z článku [IV.(3)]), ale není pro svou technickou náročnost uveden v této její zkrácené formě.

2. Při spolupráci s hematologickou klinikou Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích byly pro potřebu kvantifikace procesů probíhajících při sedimentaci erythrocytů (výzkum na přelomu 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)], týkající se kmenových buněk v pracích [I.(2)], [III.(2)], [III.(3)]. Model sedimentace erythrocytů je představen v kapitole 2, model separace kmenových buněk, který využíval podobné matematické postupy, není do této zkrácené verze habilitační práce zařazen.

3. Analýza přežití je tradiční součástí matematické statistiky. Jejimi hlavními objekty jsou náhodné veličiny (čas přežití, čas pozorování a podobně) a riziková funkce, vyjadřující intenzitu pravděpodobnosti úmrtí. 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. Analýze přežití onkologických pacientů vycházející z populační dynamiky je věnována kapitola 3. Uvedené výsledky jsou nabídnuty k publikaci v článku napsaném spolu s I. Horovou a J. Zelinkou; probíhá recenzní řízení.

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 kapitole 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. 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 byla zveřejněna až o sedm let později na 13. letní škole biometriky. Tato metoda byla ovšem poznamenána dostupností výpočetní techniky a programového vybavení v době vyhodnocování provedených polních pokusů. Současná technika však umožňuje použít metody sofistikovanější. Dvě takové metody jsou navrženy v oddílu 1.2, otestovány na simulovaných datech a použity pro data získaná pozorováním.

---

<sup>2</sup>Hranatá závorka obsahující římskou číslici následovanou číslem v kulaté závorce odkazuje na seznam publikací Z. Pospíšila na str. 37.

<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?



# Kapitola 1

## Modely populační dynamiky

### 1.1 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).

Tento oddíl 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 2 na konci oddílu). 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 1.1 přináší hlavní výsledek — důkaz dissipativity a odhad asymptotických mezí.

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

## 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 projevit 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  $\sum_{i=1}^n \varphi_i(\mathbf{x}, y) > 0$ .

Systém (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  $y > 0$  definujme

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

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):

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

přítom 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  $g(y) = -G(0, \dots, 0, y) \geq \delta$ .

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 1.* 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  $C > E$ .  $\square$

## Hlavní výsledek

**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.*

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

$$\hat{\gamma} = \inf \left\{ \sum_{i=1}^n a_i \varphi_i(x_1, \dots, x_n, y) - G(x_1, \dots, x_n, y) : 0 \leq x_i \leq K_i + \varepsilon, y > 0 \right\} > 0. \quad (1.8)$$

*Položme*

$$K_i^* = K_i + \varepsilon, \quad \mu_i = \max [x f_i(x) : x \geq 0], \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1.9)$$

$$\gamma^* = \min [f_1(0), f_2(0), \dots, f_n(0), \hat{\gamma}], \quad M^* = \frac{1}{\gamma^*} \sum_{i=1}^n a_i [K_i^* f_i(0) + \mu_i] + \varepsilon. \quad (1.10)$$

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  $t \geq T$ .

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 (1.8). Jiná volba těchto konstant by mohla odhad hranic řešení zlepšit.

## 1.2 Odhad parametrů konkrétního modelu

Cílem tohoto oddílu je popsat metodu, která vede k odhadu parametrů konkrétního systému diferenciálních rovnic popisujících interakci dravce a jeho kořisti na základě měřených dat. Konkrétní systém popsaný 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 popsaných pokusů o řešení nestojí na rigorózních statistických základech [27, str. 278]. Jedinou mě známou výjimkou je článek [5]. Metoda v něm popsaná ovšem vyžaduje pozorování v ekvidistantních časových krocích a takové pozorování není v případě společenstva roztočů na vinné révě k dispozici. Ve druhé části oddílu 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.

### 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 funkce 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

$$\begin{aligned}\dot{x} &= r x - A\varphi_c(x) y, \\ \dot{y} &= -d y + \kappa A\varphi_c(x) y\end{aligned} \tag{1.11}$$

s počáteční podmínkou

$$x(t_0) = x_0 > 0, \quad y(t_0) = y_0 > 0. \tag{1.12}$$

Z tvaru systému je zřejmé, že první kvadrant je jeho invariantní množinou. Z počáteční podmínky (1.12) tedy plyne, že řešení systému (1.11) jsou nezáporná.

Z analýzy systému (1.11) (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 (1.11), (1.12) 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 (1.11), (1.12) 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 (1.11). 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 (1.11) 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 (1.11) 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 (1.11) 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 převyší 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 nezlikvidovat 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.

## 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  $\mathbf{y} = (y_0, y_1, \dots, y_n)$ .

Při pevné volbě parametrů  $r, d, A, \kappa, c$  a počátečních hodnot  $x_0, y_0$  lze najít (přinejmenším numericky) hodnoty řešení počáteční úlohy (1.11), (1.12) 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

$$\begin{aligned} D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0) = \\ = \sum_{i=0}^n \left[ \left( \ln \frac{X(t_i; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0)}{x_i} \right)^2 + \left( \ln \frac{Y(t_i; r, d, A, \kappa, c, x_0, y_0)}{y_i} \right)^2 \right]. \end{aligned} \quad (1.13)$$

Tato veličina vyjadřuje euklidovskou vzdálenost logaritmů měřených a vypočítaných souřadnic trajektorie systému (1.11) v uzlových bodech. Logaritmy používáme proto, že řešení systému (1.11) 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 kozešin sněžných zajíců a rysů vykupovaných Společností Hudsonova zálivu v článku [41].)

Pro zjednodušení zápisu ještě označme

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

## 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

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

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

$$\begin{aligned} Dx_i &\approx rx_i - A\varphi_c(x_i)y_i, \\ Dy_i &\approx -dy_i + \kappa A\varphi_c(x_i)y_i, \quad i = 1, 2, \dots, n-1. \end{aligned} \quad (1.14)$$

Zvolme pevně kladnou konstantu  $c$ . Pak se na relace (1.14) můžeme dívat jako na lineární regresní modely s vysvětlovanými proměnnými  $Dx_i, Dy_i$  a s vysvětlujícími proměnnými  $x_i$ ,

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



$y_i, \varphi_c(x_i)y_i$ . 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

$$\Phi(\hat{c}) = \min \{ \Phi(c) : c \geq 0 \}, \quad (1.15)$$

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 (1.13), tj.

$$D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \hat{r}, \hat{d}, \hat{A}, \hat{\kappa}, \hat{c}, \hat{x}_0, \hat{y}_0) = \min \left\{ D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \hat{r}, \hat{d}, \hat{A}, \hat{\kappa}, \hat{c}, x_0, y_0) : x_0 > 0, y_0 > 0 \right\}, \quad (1.16)$$

pokud toto minimum existuje.

### Využití numerické integrace

Integrací rovnic (1.11) v mezích od  $t_0$  do  $t_i$  s využitím podmínek (1.12) dostaneme

$$\begin{aligned} x(t_i) &= x_0 + r \int_{t_0}^{t_i} x(\tau) d\tau - A \int_{t_0}^{t_i} \varphi_c(x(\tau)) y(\tau) d\tau, \\ y(t_i) &= y_0 - d \int_{t_0}^{t_i} y(\tau) d\tau + A\kappa \int_{t_0}^{t_i} \varphi_c(x(\tau)) y(\tau) d\tau. \end{aligned} \quad (1.17)$$

Zvolme opět pevně kladnou konstantu  $c$  a označme  $z(\cdot) = \varphi_c(x(\cdot))y(\cdot)$ . Přibližné hodnoty integrálů vystupujících v rovnostech (1.17) 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 (1.17) 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  $Ix_i, Iy_i, I z_i$ . Z tohoto modelu lze vypočítat odhady parametrů  $r, d, A, \kappa$  a počátečních hodnot  $x_0, y_0$ , které označíme  $\tilde{r}^c, \tilde{d}^c, \tilde{A}^c, \tilde{\kappa}^c, \tilde{x}_0^c, \tilde{y}_0^c$ .

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

$$D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \tilde{r}^{\hat{c}}, \tilde{d}^{\hat{c}}, \tilde{A}^{\hat{c}}, \tilde{\kappa}^{\hat{c}}, \hat{c}, \tilde{x}_0^{\hat{c}}, \tilde{y}_0^{\hat{c}}) = \min \left\{ D(\mathbf{x}, \mathbf{y}; \tilde{r}^c, \tilde{d}^c, \tilde{A}^c, \tilde{\kappa}^c, c, \tilde{x}_0^c, \tilde{y}_0^c) : c > 0 \right\}, \quad (1.18)$$

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

## 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 popsány v předchozím oddíle.

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 1.1<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 (1.15), (1.16) a (1.18) jsem hledal pomocí Newtonova iteračního procesu (funkce `n1m` v programovém balíku R-language). Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 1.1. Průběh funkcí  $x(\cdot)$ ,  $y(\cdot)$  s přesnými

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

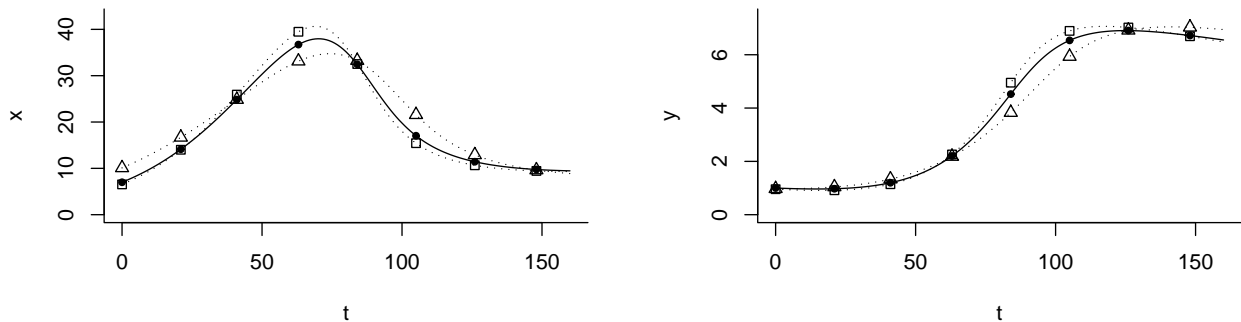
Tabulka 1.1: Parametry modelu (1.11), (1.12) odhadnuté oběma popsány metodami

a odhadnutými parametry je na obrázku 1.1. Pro metodu využívající numerickou derivaci je vzdálenost bodů přesné trajektorie a trajektorie s odhadnutými parametry počítaná podle vzorce (1.13) 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

<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)

tabulky 1.1. 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 kritérií chování řešení jsou u obou metod správně.



Obrázek 1.1: Průběh řešení počáteční úlohy (1.11), (1.12) s přesnými a odhadnutými parametry podle tab. 1.1

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

### 1.3 Aplikace na reálná data a diskuse

Parametry modelu (1.11) 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. 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 *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 využívající numerické integrace byly pro data z roku 1989 odhadnuty parametry modelu (1.11), (1.12). 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 jsou shrnuty v tabulce 1.2 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.

Parametr	Odhady uvedené v [IV.(4)]		Hodnoty odhadnuté na lokalitě	
	odhad	rozptyl	Dobré Pole	Pouzďřany
$r$	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 1.2: Parametry modelu (1.11), (1.12) uvedené v práci [IV.(4)] a odhadnuté novou metodou data získaná na dvou různých vinicích v roce 1989.

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 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 (Pouzďřany) 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.

# Kapitola 2

## Hematologie

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 tělíska. 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 setrvává (2. fáze, lineární) a potom klesá k nule (3. fáze, zpomalování). Grafem časové závislosti výšky sloupce plazmy nad krevními tělísky 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 různě velké agregáty, které sedimentují rychleji než jednotlivé krvinky. Agregace je způsobena bílkoviny 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]

$$v_s = \frac{2(\rho_E - \rho_P)}{9\eta_P} g R_{0\text{ef}}^2, \quad (2.1)$$

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

$$v = Qv_s,$$

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

$$v(t) = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q(H) R_{\text{ef}}(t)^2. \quad (2.2)$$

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

$$J(t) = \int_0^t v(\tau) d\tau. \quad (2.3)$$

Ve formuli (2.2) 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.

$$\lim_{H \rightarrow 0^+} Q(H) = 1, \quad \lim_{H \rightarrow 1^-} Q(H) = 0, \quad \frac{\partial Q}{\partial H} < 0; \quad (2.4)$$

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 (2.2) a (2.3)

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

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  $Q$ :

$$Q(H) = (1 - H)^\beta, \quad (2.5)$$

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 (2.4).

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 s nulovým absolutním členem určili hodnotu  $\beta = 4.85$ , tedy hodnotu uvnitř intervalu uvedeného v [26].

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.

$$R_{\text{ef}}(t + \Delta t) = R_{\text{ef}}(t) + \kappa \Delta t. \quad (2.6)$$

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 (2.6), úpravou a následným limitním přechodem  $\Delta t \rightarrow 0$  dostaneme diferenciální rovnici

$$\frac{d}{dt} R_{\text{ef}} = \frac{\kappa_0}{R_{0\text{ef}} - R_{K\text{ef}}} (R_{\text{ef}} - R_{K\text{ef}}), \quad (2.7)$$

k níž přísluší počáteční podmínka

$$R_{\text{ef}}(0) = R_{0\text{ef}}, \quad (2.8)$$

neboť na začátku procesu nejsou žádné shluky, pouze jednotlivé erythrocyty. Při označení

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

můžeme rovnici (2.7) přepsat na tvar

$$\frac{d}{dt} R_{\text{ef}} = \frac{1}{\lambda} (R_{\text{ef}} - R_{0\text{ef}}(\alpha + 1)). \quad (2.9)$$

. Řešení

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

počáteční úlohy (2.9), (2.8) dosadíme postupně do (2.2) a (2.3) a dostaneme vyjádření poklesu erythrocytů v první, tj. akcelerační, fázi sedimentace

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

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; pro čas  $t$  roven jedné a dvěma hodinám se jedná o klinicky uváděné hodnoty sedimentace, v tomto časovém rozpětí ještě nedochází ke zpomalení poklesu. 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 2.1 a empirické hodnoty  $v_s = 6.73$  určíme  $R_{0\text{ef}}$ , funkci  $Q$  uvažujeme ve tvaru (2.5) s  $\beta = 4.85$ . Ve vyjádření funkce  $J$  tak zůstávají neurčité pouze parametry  $\alpha$ ,  $\lambda$ . Lze je tedy vypočítat numerickým řešením dvou rovnic pro dvě neznámé.

Pro potřeby klinické praxe lze tedy považovat problém modelování procesu sedimentace erythrocytů za uspokojivě vyřešený. Může ovšem zůstat teoretický zájem o vytvoření modelu všech tří fází procesu. Proces budeme charakterizovat dvěma stavovými proměnnými — vzdáleností vrcholu červené složky suspenze od vrcholu sedimentační trubice  $J$  a efektivní velikostí erythrocytárních agregátů  $R_{\text{ef}}$ . Vývoj druhé z nich modelujeme rovnicí (2.9) s počáteční podmínkou (2.8). Vývoj druhé z nich, tj.  $\dot{J}(t)$ , je popsán pravou stranou rovnosti (2.2). Do ní je třeba zahrnout 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 (ale prostorově konstantní) koncentrace částic v suspenzi dána vztahem

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

Rovnice popisující vývoj veličiny  $J$  je tedy tvaru

$$\frac{dJ}{dt} = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g Q \left( H_0 \frac{h}{h - J} \right) R_{\text{ef}}^2,$$

příslušná počáteční podmínka je

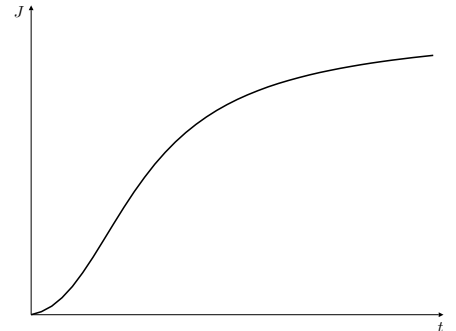
$$J(0) = 0. \quad (2.10)$$

S využitím vyjádření (2.5) funkce  $Q$  dostaneme rovnici

$$\frac{dJ}{dt} = \frac{2(\varrho_E - \varrho_P)}{9\eta_P} g \left( \frac{h(1 - H_0) - J}{h - J} \right)^\beta R_{\text{ef}}^2. \quad (2.11)$$

Za model procesu sedimentace lze nyní považovat autonomní počáteční úlohu (2.11), (2.9), (2.10), (2.8).

Snadno lze ukázat, že tento model adekvátně popisuje kvalitativní chování sedimentace erythrocytů — grafem první složky  $J$  jeho řešení je esovitá křivka. Výsledek jedné ze simulací je uveden na následujícím obrázku:



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



# Kapitola 3

## Analýza přežití

### 3.1 Přežívání homogenní populace

#### 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. Vývoj velikosti kohorty je dán obyčejnou diferenciální rovnicí

$$\dot{N} = -\mu(t)N, \quad (3.1)$$

k níž přísluší počáteční podmínka

$$N(0) = N_0. \quad (3.2)$$

Je-li funkce  $\mu : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}_+$  lokálně integrovatelná, má počáteční problém (3.1), (3.2) řešení

$$N(t) = N_0 \exp \left\{ - \int_0^t \mu(\tau) d\tau \right\}. \quad (3.3)$$

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

Model (3.1), (3.2) 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

$$\dot{\mu} = \Phi(N, \mu), \quad (3.4)$$

kde  $\Phi : (C^1[0, \infty))^2 \rightarrow \mathbb{R}$  je zobrazení takové, aby rovnice (3.4) s počáteční podmínkou

$$\mu(0) = \mu_0 \quad (3.5)$$

byla jednoznačně řešitelná.

Deterministický popis procesu přežívání je tedy dán soustavou obyčejné a funkcionální diferenciální rovnice  $\dot{N} = -\mu N$ ,  $\dot{\mu} = \Phi(N, \mu)$  s počátečními podmínkami (3.2), (3.5).

## 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

$$S(t) = 1 - F(t) = P(T \geq t), \quad (3.6)$$

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

$$P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) = \lambda(t) \Delta t. \quad (3.7)$$

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

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\dot{F}(t)}{S(t)} = -\frac{\dot{S}(t)}{S(t)}. \quad (3.8)$$

Jinak řečeno, funkce přežití je řešením obyčejné neautonomní diferenciální rovnice

$$\dot{S} = -\lambda(t)S. \quad (3.9)$$

Příslušná počáteční podmínka je

$$S(0) = P(T \geq 0) = 1, \quad (3.10)$$

podle předpokladu, že  $T$  je kladná náhodná veličina. Je-li riziková funkce  $\lambda$  lokálně integrovatelná, je řešením počátečního problému (3.9), (3.10) funkce

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(\tau) d\tau \right\}. \quad (3.11)$$

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

$$H(t) = \int_0^t \lambda(\tau) d\tau. \quad (3.12)$$

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,

$$S(t) = \frac{N(t)}{N_0}. \quad (3.13)$$

Porovnáním (3.3) a (3.11) 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, tj.  $\mu = \lambda$ .

## 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.

$$\lambda(t) = \beta \dot{y}(t), \quad (3.14)$$

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

$$\dot{y} = -ay \ln \frac{y}{b}, \quad y(0) = y_0, \quad (3.15)$$

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 (3.14) dostaneme

$$\lambda(t) = -\beta ab \ln \frac{y_0}{b} \exp \left\{ e^{-at} \ln \frac{y_0}{b} - at \right\}. \quad (3.16)$$

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

$$\lambda^* = \frac{\beta ab}{e}, \quad t^* = \frac{1}{a} \ln \left( \ln \frac{b}{y_0} \right) \quad (3.17)$$

a po jednoduché úpravě vyjádřit rizikovou funkci (3.16) ve tvaru

$$\lambda(t) = \lambda(t; a, t^*, \lambda^*) = \lambda^* \exp \{1 - a(t - t^*) - e^{-a(t-t^*)}\} \quad (3.18)$$

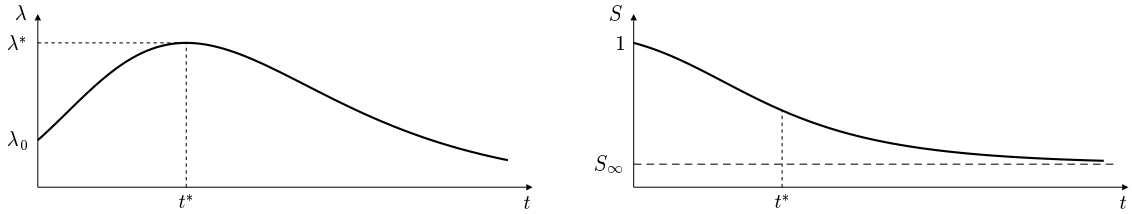
a kumulativní rizikovou funkci (3.12) ve tvaru

$$H(t) = H(t; a, t^*, \lambda^*) = \frac{e\lambda^*}{a} (\exp \{-e^{-a(t-t^*)}\} - \exp \{-e^{at^*}\}). \quad (3.19)$$

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. 3.1. Funkce  $\lambda$  je na



Obrázek 3.1: Průběh rizikové funkce (3.18) a příslušné funkce přežití (3.11). Použité parametry byly  $a = 0.1$ ,  $t^* = 12$ ,  $\lambda^* = 0.07$ .

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

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \lambda(t) = \lambda^* \exp \{1 + at^* - e^{at^*}\} < \lambda^*, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \lambda(t) = 0, \quad (3.20)$$

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 přiblíží se k nule, tj. ne všichni onkologičtí pacienti musí na rakovinu zemřít. Tento závěr je v souladu s klinickým pozorováním (sr. např. [8]). Navíc

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

což znamená, že relativní počet pacientů, kteří na rakovinu nezemřou, je vzhledem k (3.11) dán výrazem

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

## 3.2 Odhad funkce přežití a rizikové funkce

### 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 3.1) 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

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

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

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

Distribuční funkci času pozorování označíme  $L$ . Platí

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

kde  $S$  je funkce přežití zavedená vztahem (3.6). 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 (3.8), 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 diskretní.

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 (3.11)) a logaritmická věrohodnostní funkce je

$$\ell(\lambda) = \ln \mathcal{L}(\lambda) = \gamma + \sum_{i=1}^n \left( \delta_i \ln \lambda(X_i) - \int_0^{X_i} \lambda(\tau) d\tau \right), \quad (3.21)$$

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

$$\hat{S}(t) = \prod_{X_{(i)} \leq t} \left( 1 - \frac{1}{n - i + 1} \right)^{\delta_{(i)}}; \quad (3.22)$$

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

$$\hat{\lambda}(t) = \frac{\sum_{X_{(i)}=t_j} \delta_{(i)}}{(t_{j+1} - t_j) \sum_{i=1}^n 1_{\{X_{(i)} > t_j\}}} \quad \text{pro } t \in [t_j, t_{j+1}), \quad j = 0, 1, 2, \dots, m-1 \quad (3.23)$$

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

$$\hat{S}(t)^{\exp\left\{\pm u \left(\frac{\alpha}{2}\right) \left(\ln(-\ln \hat{S}(t))\right)\right\}}, \quad (3.24)$$

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

$$\hat{H}_n(t) = \sum_{X_{(i)} \leq t} \frac{\delta_{(i)}}{n - i + 1}, \quad (3.25)$$

$$\hat{L}_n(t) = \frac{1}{n+1} \sum_{i=1}^n 1_{\{X_{(i)} \leq t\}}. \quad (3.26)$$

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 (3.25)

$$\hat{\lambda}_{h,K}(t) = \frac{1}{h} \int_{-\infty}^{\infty} K\left(\frac{t-\tau}{h}\right) d\hat{H}(\tau) = \frac{1}{h} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{t-X_{(i)}}{h}\right) \frac{\delta_{(i)}}{n-i+1}. \quad (3.27)$$

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

$$\hat{\lambda}_{h,K}(t) \pm \left\{ \frac{\hat{\lambda}_{h,K}(t)V_K}{nh\hat{L}_n(t)} \right\}^{1/2} u\left(\frac{\alpha}{2}\right), \quad (3.28)$$

kde  $u$  je kritická hodnota normovaného normálního rozdělení,  $\hat{L}_n$  je Nelsonův odhad distribuční funkce času přežití (3.26) 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 střední integrální chyby splňuje rovnici

$$h_{\text{opt}} = \left( \frac{\Lambda V_K}{n\beta_2^2 D_2} \right)^{1/5}. \quad (3.29)$$

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

Příkladem jádra je Epanečnikovo

$$K(t) = \frac{3}{4}(1 - t^2)1_{\{-1 \leq t \leq 1\}}, \quad (3.30)$$

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

## Odhad parametrů rizikové funkce onkologických pacientů

Logaritmická věrohodnostní funkci (3.21) je pro rizikovou funkci (3.18) tvaru

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

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

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

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

$$\hat{\lambda}^* = \psi(\hat{a}, \hat{t}^*) \quad (3.31)$$

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

$$(\hat{a}, \hat{t}^*) = \arg \max \ell(a, t^*, \psi(a, t^*)). \quad (3.32)$$

Maximum (3.32) 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 (3.23). 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 (3.22) 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

$$\hat{\lambda}(t) \approx At^2 + Bt + C, \quad t \in J; \quad (3.33)$$

za tabulkové body bereme  $\{(t_j, \hat{\lambda}(t_j)) : t_i \in J\}$ . V okolí bodu  $t^*$ , tj. v okolí maxima, nahradíme rizikovou funkci (3.18) Taylorovým polynomem druhého stupně:

$$\lambda(t) \approx \lambda^* \left( 1 - \frac{a^2}{2} (t - t^*)^2 \right). \quad (3.34)$$

Za první aproximaci  $\tilde{a}$ ,  $\tilde{t}^*$  parametrů  $a$ ,  $t^*$  vezmeme takové hodnoty, pro něž se pravé strany přibližných rovností (3.33) a (3.34) rovnají:

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

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 logaritmické věrohodnostní funkce bylo hledáno modifikovanou Newtonovou metodou — pomocí funkce `nlm` z programového systému R.

### 3.3 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 3.1 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 stádiích 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 (3.3),

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

Pak velikost celé populace v čase  $t$  je dána součtem  $N(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t)$  a funkce přežití  $S_c$  a riziková funkce  $\lambda_c$  pro celou populaci jsou podle (3.13) a (3.8) dány výrazy

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

## Aplikace na reálná data

Soustředíme se na přežívání onkologických pacientů, tj. takové populace, v níž všechny „parciální“ rizikové funkce  $\lambda_i$  jsou tvaru (3.18). Poněvadž  $\alpha_k = 1 - (\alpha_1 + \dots + \alpha_{k-1})$ , závisí riziková funkce  $\lambda_c$  na celkem  $4k - 1$  parametrech,

$$\lambda_c(t) = \lambda_c(t; \alpha_1, \dots, \alpha_{k-1}, a_1, \dots, a_k, t_1^*, \dots, t_k^*, \lambda_1^*, \dots, \lambda_k^*). \quad (3.35)$$

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 3.2. Takto získané hodnoty použijeme jako první aproximace pro numerickou maximalizaci logaritmičké věrohodnostní funkce

$$\ell_c(\alpha_1, \dots, \alpha_{k-1}, a_1, \dots, a_k, t_1^*, \dots, t_k^*, \lambda_1^*, \dots, \lambda_k^*) = \sum_{i=1}^n \left( \delta_i \ln \lambda_c(X_i) - \int_0^{X_i} \lambda_c(\tau) d\tau \right), \quad (3.36)$$

sr. (3.21).

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 (3.29), v níž hodnoty  $\Lambda$  a  $D_2$  nahradíme jejich odhady, tj.

$$\hat{h}_{\text{opt}} = \left( \frac{\hat{\Lambda} V_K}{n \beta_2^2 \hat{D}_2} \right)^{1/5}, \quad \text{kde} \quad \hat{D}_2 = \int_0^{X^{(n)}} \left( \hat{\lambda}_c''(t) \right)^2 dt, \quad \hat{\Lambda} = \int_0^{X^{(n)}} \frac{\hat{\lambda}_c(t)}{(1 - \hat{L}_n(t))} dt, \quad (3.37)$$

$\hat{\lambda}_c$  je funkce (3.35) s parametry odhadnutými maximalizací logaritmu věrohodnostní funkce (3.36) a  $\hat{L}_n$  je Nelsonův odhad distribuční funkce času pozorování (3.26), takže

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

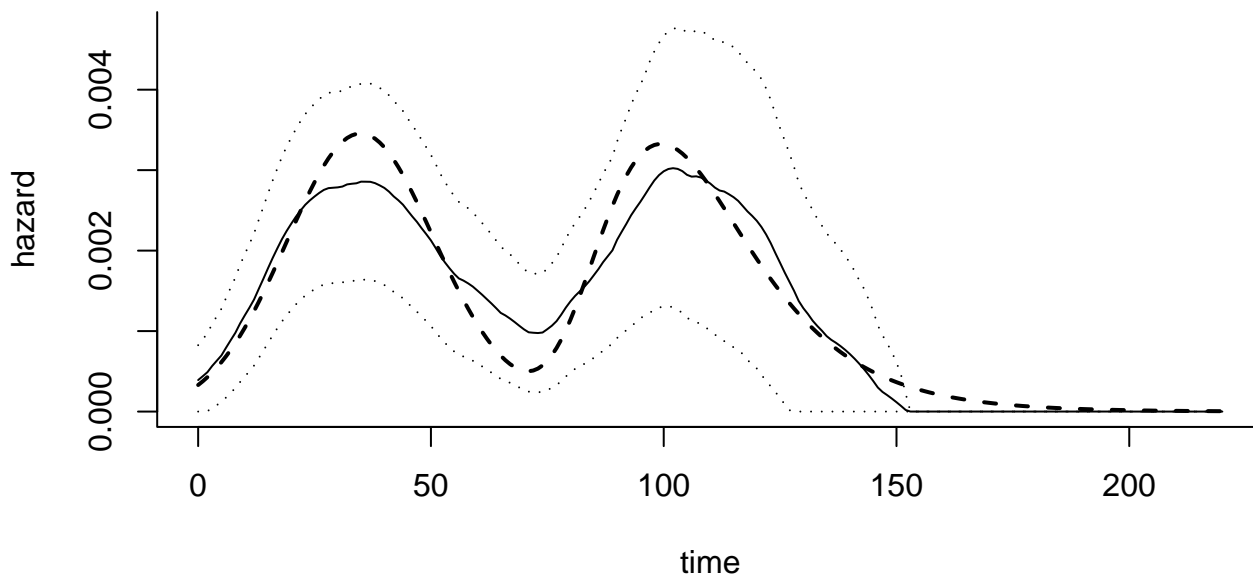
klademe  $X_{(0)} = 0$ .

Navržený způsob odhadu rizikové funkce onkologických pacientů je ilustrován na třech souborech dat. 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  $\hat{D}_2$  (3.37) byl vypočítán pomocí MAPLE. Prvotní rozdělení pacientek ze souborů BRCB a USB do skupin bylo provedeno „od oka“ podle dat. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.1. Pro soubor BRB je odhad graficky porovnán s odhadem neparametrickým — jádrovým odhadem rizikové funkce (3.27) na obrázku 3.2. Pro jádrové vyhlazení rizikové funkce bylo opět použito Epanečnikovo jádro (3.30). Vidíme, že hodnoty rizikové funkce získané parametricky leží uvnitř intervalů spolehlivosti pro rizikové funkce získané neparametricky; výsledky navržené metody tedy nejsou v rozporu s výsledky požívaných neparametrických metod. Stejný výsledek dalo i zpracování souborů BRCB a BRU.

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	$\alpha_i$	0.9832	0.01678	$5.811 \cdot 10^{-10}$	0.7944	42.27	
				$a_i$	0.02477	0.05778				
				$t_i^*$	44.14	106.5				
				$\lambda_i^*$	0.002589	0.06499				
				$i$	1	2				
BRB	236	2	220	$\alpha_i$	0.1304	0.8696	$9.484 \cdot 10^{-9}$	0.5217	20.36	
				$a_i$	0.02383	0.06274				
				$t_i^*$	80.07	99.57				
				$\lambda_i^*$	0.1168	0.003313				
				$i$	1	2				
USB	49	3	149	$\alpha_i$	0.4949	0.1598	0.3453	$3.090 \cdot 10^{-5}$	1.199	6.53
				$a_i$	0.1387	0.2958	0.2752			
				$t_i^*$	9.673	44.94	73.63			
				$\lambda_i^*$	0.05111	0.0952	0.02493			
				$i$	1	2	3			

Tabulka 3.1: Charakteristiky jednotlivých souborů, odhadnuté parametry rizikové funkce (3.35) a hodnoty pro výpočet jádrového odhadu rizikové funkce



Obrázek 3.2: Riziková funkce pacientek ze souboru BRB. Čárkovaná silná čára — riziková funkce odhadnutá parametricky, plná čára — jádrový odhad rizikové funkce, tečkovaná čára — 95% intervaly spolehlivosti pro neparametrické odhady.

### 3.4 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 3.1. 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. Prvním krokem k intervalovým odhadům lze považovat simulace uvedené v nezkrácené variantě této práce.

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.

# Literatura citovaná v habilitační práci

- [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: Wiley, 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, sequaen-

- tial, 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 comparision 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 биологическич сообществ.* Москва: Наука, 1978.

## Vybrané 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. – JANOVSKÁ, 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 podzimních 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 KRBEČ, 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 Bio-mathematics 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. 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 mšici 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.

#### VI. 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.