Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Josef Žabenský

Analýza epidemiologických modelů

Katedra matematické analýzy

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.

Studijní program: Matematika, Obecná matematika

2009

Rád bych vyjádřil svůj neskonalý dík vedoucímu této práce docentu Daliboru Pražákovi za jeho nesčetné a neocenitelné rady v průběhu jejího růstu. Především pak pro jeho způsob nápověd s důrazem kladeným na naznačení správného směru namísto odkrytí celého postupu, čímž mi umožnil pocítit radost z objevování vlastních cest v matematice, jakkoli prostými se nakonec ukázaly být.

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci napsal samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů. Souhlasím se zapůjčováním práce a jejím zveřejňováním.

V Praze dne 20. května 2009 Josef Žabenský

Obsah

Název práce: Analýza epidemiologických modelů
Autor: Josef Žabenský
Katedra: Katedra matematické analýzy
Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
e-mail vedoucího: Dalibor.Prazak@mff.cuni.cz

Abstrakt: Předložená práce je věnována studiu přihrádkových epidemiologických modelů. Prvotní cíl jest kvalitativně analyzovat modely s nelineární rychlostí šíření nákazy $\lambda I^p S^q$, neboť tyto vykazují nezvyklé chování oproti modelům s bilineární rychlostí šíření nákazy λIS. Čtenáře nejprve zasvětíme do základního *SIR* modelu a skrze postupné přidávání nových podmínek dojdeme až k *SEIR* modelu, obsahujícímu demografické vlivy a nelineární rychlost šíření nákazy $\lambda I^p S^q$. Poté následuje důkaz lokální i globální stability endemického ekvilibria, z čehož pro druhý bod využijeme kritérium pro orbitální stabilitu periodických řešení vícedimenzionálních nelineárních autonomních systémů. S pomocí teorie aditivních složených matic toto kritérium rovněž dokážeme.

Klíčová slova: Přihrádkové modely, Nelineární rychlost šíření nákazy, Stabilita ekvilibrií

Title: Analysis of epidemiological models
Author: Josef Žabenský
Department: Department of mathematical analysis
Supervisor: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
Supervisor's e-mail address: Dalibor.Prazak@mff.cuni.cz

Abstract: This work is devoted to studying of compartmental models in epidemology. Our primary aim is to qualitatively analyse those with nonlinear incidence rates $\lambda I^p S^q$, since such models exhibit an extraordinary behavior compared to ones with the bilinear incidence rate λIS. The reader will first be introduced to knowledge of the primordial *SIR* model and by means of an incremental implementation of new conditions, a *SEIR* model taking into account demographic effects and nonlinear incidence rate $\lambda I^p S^q$ will be deduced. A proof of local and global stability of its endemic equilibrium will follow thereafter, the latter using a criterion for the orbital stability of periodic orbits related to higher-dimensional nonlinear autonomous systems, which likewise will be proved.

Keywords: Compartmental models, Nonlinear incidence rate, Stability of equilibria

Prolog

Tak jako v jiných oblastech, i v epidemiologii musí matematické modelování řešit dilema. Zvolíme spíše jednodušší model, o jehož chování můžeme leccos říci, nicméně množství aspektů zanedbává? Upřednostníme raději komplexní simulaci, která bude skutečnosti o krůček blíže, avšak vzhledem ke své nevyřešitelnosti bude v konečném důsledku fakticky bezcenná? Model studovaný zde je velmi prostý a realitu jen stěží připomínající. Přesto se ukáže, že ačkoli budeme zkoumat pouze jeho kvalitativní znaky, tj. chování pro časy jdoucí do nekonečna, analýza nebude zcela triviální a důkazy některých vět si vyžádají jisté úsilí.

Předložená práce je rozdělena do tří hlavních sekcí. Účelem první je uvést čtenáře do problematiky přihrádkových modelů a od nejjednoduššího SIR modelu se propracovat k SEIR modelu s nelineární rychlostí šíření nákazy a zahrnutými demografickými vlivy. Tento úsek čistě motivačního charakteru je zde zařazen zejména z důvodu upoutání pozornosti pro následující kapitolu, věnovanou kvalitativní analýze zmíněného SEIR modelu.

Její začátek strávíme nad diskusí o existenci a důkazu lokální asymptotické stability endemického i triviálního ekvilibria. Užité metody budou zahrnovat dobře známou linearizaci v okolí stacionárních bodů, ljapunovské funkce nebo La-Salleho princip invariance.

Posláním druhé části druhé kapitoly je dokázat i globální asymptotickou stabilitu. Ač na první pohled pouze krůček od stability lokální, tento úsek tvoří jádro celé práce. Začneme definicí multiplikativních a od nich pak aditivních složených matic, abychom následně pomocí jejich vlastností, Floquetovy věty a jednoho z fundamentálních výsledků teorie stability ukázali souvislost asymptotické orbitální stability a aditivních složených matic. Toto tvrzení společně s větou o asymptotické orbitální stabilitě nekonstantních periodických řešení studovaného SEIR modelu nás nakonec dovede ke kýženému cíli.

Kapitola 3 se tematicky navrací ke kapitole první a uvádí odlišné směry, jimiž se můžeme ubírat, chceme-li postulovaný model dále zobecnit. Ať už detailnějším rozdělením populace pomocí nových přihrádek, nebo zakomponováním závislosti dynamiky modelu na minulosti. Účelem tohoto opět víceméně motivačního oddílu je zrekreování čtenáře po průchodu druhou kapitolou.

Samostatnou částí je pak Apendix, na nějž je čtenář odkazován v průběhu textu. Obsahuje znění dobře známých vět využívaných v některých důkazech (např. La-Salleho princip invariance či Floquetova věta). Mimoto v ní čtenář může nalézt důkazy některých elementárních vlastností, které by svou odbíhavostí od hlavního tématu nevyhnutelně vyrušovaly, umístěny-li v kmenovém textu.

Kapitoly 1 a 3 jsou velkým podílem založeny na 1. kapitole knihy [1] a kapitolách 7.8 a 7.9 svazku [2]. Kapitola 2 bohatě využívá článků [4, 7, 9]. Odkazy na zdroje vět z Apendixu jsou uvedeny přímo u jejich znění.

Každý parametr značený malým řeckým písmenem v této práci znamená kladné nenulové reálné číslo.

Kapitola 1

Elementární modely

Člověk, jakožto tvor velice zvědavý, by si mohl klást otázku o užitečnosti matematického aparátu v něčem tak komplexním, jako je modelování epidemií. Odpověď není jednoznačná: na jedné straně zůstává nepříjemnou pravdou, že sotva kdy budeme s to zakomponovat do modelu všechny vlivy, které epidemii ve skutečném světě utváří a její průběh ovlivňují. Mimoto, přidáním jediné podmínky navíc můžeme analyzovatelnost modelu podstatně ztížit, či dokonce zcela znemožnit. Na straně druhé jsme i přesto zásluhou matematiky schopni přibližně předpovědět průběh jistých chorob v populaci a rigorózně dokázat hypotézy, jež by na základě pouhé statistické analýzy dat zůstaly jen otevřenými otázkami obestřenými tajemnem. K takovým patří například neočekáváné pozorování, dle něhož každá vlna nákazy, bez ohledu na infekčnost či mortalitu, zanechává určitý zlomek populace zcela nezasažen. Matematické modelování především poskytuje vhled do dynamiky epidemie a na základě porozumění jejím hnacím motorům pak umožňuje navrhovat možné postupy pro její úspěšnou eliminaci.

Narozdíl od jiných, především technických oblastí, nejsme při modelování epidemií schopni přesně určit, do jaké míry námi formulovaný model odpovídá realitě. Viníkem této skutečnosti je nemožnost ověřit si případnou shodu pomocí nějakého přesného měření. Informace o průběhu chorob jsou čistě statistického rázu a neuniknou velkému množství chyb, ať už neevidencí všech nemocných nebo chybnou identifikací příčiny smrti. Proto bývají výsledky záznamů nevyhnutelně zkreslené. Dále, z etických důvodů je zpravidla nemyslitelné zavádět choroby do „pokusných" populací pro vědecké účely. Taktéž je nepravděpodobné úspěšné naverbování několika tisícovek dobrovolníků, kteří by se pro tentýž účel odevzdali do rukou vědy a v naprosté izolaci od okolního světa procházeli simulovanou epidemií. Důsledkem tohoto faktu je obtížná posuzovatelnost reálnosti každé nově zkonstruované simulace nemoci. I této nesnázi navzdory se za roky práce podařilo velmi přesně aproximovat výskyty některých chorob (např. spalniček), včetně periodických propuknutí s měnící se intenzitou nebo závislosti na ročním období.

Matematické modelování v epidemiologii se řadí k velmi mladým odvětvím matematiky. Nebudeme-li brát v úvahu pouhé vytváření rozličných soupisů o počtech nakažených či usmrcených určitou chorobou, skutečný základ byl položen až na přelomu 20. a 30. let minulého století britskými lékaři/matematiky A.G. McKendrickem a W.O. Kermackem. Ti v sérii 3 článků zavedli to, co dnes známe pod pojmem *přihrádkové modely* (angl. „compartmental models"). V nich je celá populace rozdělena do konečného počtu disjunktních přihrádek, jejichž velikost je považována za diferencovatelnou funkci času.

Tento předpoklad funguje dobře pro velké počty lidí, kdy lze diskrétní chování modelu zanedbat. Je nicméně nereálný pro malé velikosti jednotlivých oddílů, jako na počátku epidemie s pouhou hrstkou infekčních jedinců. Řešení této nesnáze přináší například zakomponování vlivu náhody ve formě *stochastických* modelů, k čemuž se však v této práci uchylovat nebudeme. Pro nás bude chování modelů jednoznačně určeno jejich minulostí, jedná se tedy o modely *deterministické*. Začněmě postulací toho nejjednoduššího, co repertoár přihrádkových modelů nabízí:

1.1 Základní SIR model

V SIR modelu rozdělujeme populaci do 3 přihrádek, od nichž model nese svůj název - anglicky *Susceptible*, *Infective* a *Recovered*. První je určena zdravým jedincům, kteří se kontaktem s infekčními obyvateli druhé přihrádky sami stávají nakaženými a tedy schopnými nákazu šířit. Nemoc netrvá věčně, a tak infekční osoby postupně přecházejí do poslední přihrádky, jíž obývají osoby po prodělané chorobě. Ta zde propůjčuje trvalou imunitu proti reinfekci, pročež uzdravení pacienti už nemohou poslední přihrádku opustit. Abychom v českém jazyce vztah mezi názvy udrželi, nazývejme první přihrádku *susceptibilní* (české slovo podle [3, s. 761]), druhou *infekční* a třetí ať slouží lidem po *rekonvalescenci*. Označíme-li písmeny S, I, R velikosti jednotlivých přihrádek, jakožto derivovatelných funkcí času, pak SIR model je určen soustavou diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned} S' &= -\lambda IS \\ I' &= \lambda IS - \gamma I \\ R' &= \gamma I, \end{aligned} \tag{1.1}$$

tj. třemi podmínkami:

(a) Jedinec vykonává λN kontaktů postačujících k přenosu infekce za jednotku času. N značí celkovou velikost populace, $N = S + I + R$.
(b) Infekční osoby opuštějí přihrádku I rychlostí γI za jednotku času.
(c) Systém je uzavřen, tj. nikdo neproudí dovnitř ani ven. Imigraci nebo emigraci jedinců tedy neuvažujeme, ať už důsledkem smrti nebo stěhováním lidí v prostoru.

Pravděpodobnost náhodného kontaktu se susceptibilní osobou je S/N. I osob tedy dle (a) nakazí během časového okamžiku právě $\lambda INS/N = \lambda IS$ lidí, což vysvětluje vztah $S' = -\lambda IS$. Vcelku pochopitelně nazýváme člen λIS *bilineární rychlostí šíření nákazy* (angl. „bilinear incidence rate").

Bod (b) znamená proporcionální rychlost vyprazdňování přihrádky I v poměru k její velikosti. To značí předpoklad exponenciálního rozdělení pravděpodobnosti $P[x = t]$, že osoba nakažená v určitém okamžiku zůstane nemocná i t časových jednotek později. Ze střední hodnoty exponenciálního rozdělení dále plyne průměrná délka trvání nemoci, totiž $1/\gamma$.

Samotný předpoklad exponenciálního rozdělení délky stonání je dalek skutečnosti. Mnohem reálnější by bylo uvažovat kupříkladu nákazu pevné doby trvání, čímž ovšem povstane model se soustavou diferenciálně-diferenčních rovnic. V poslední kapitole se o takovém modelu zmíníme jako o možném zobecnění systémů zde uvedených.

Z podmínky (c) soudíme, že průběh epidemie je dostatečně rychlý na to, abychom si mohli dovolit zanedbat demografické vlivy jako porodnost, úmrtnost či například přistěhovalectví do zkoumané populace. Tento pohled může být reálný, zajímá-li nás průběh pouze jedné vlny epidemie. Dále, nemoc nepovažujeme za smrtelnou, což kombinováno s (c) implikuje konstantní velikost populace $N = S + I + R$. Proto z (1.1) můžeme vynechat vztah pro R', abychom získali soustavu dvou rovnic:

$$
\begin{aligned}
S' &= -\lambda IS \\
I' &= (\lambda S - \gamma)I.
\end{aligned}
$$

Přes svou jednoduchost není tento systém řešitelný explicitně. Provedením zběžné kvalitativní analýzy se však můžeme dovědět množství užitečných informací. Prvně si všimněme invariance na $[0, \infty) \times [0, \infty)$: jakmile některá z proměnných S, I dosáhne nulové hodnoty, její derivace (a tedy i velikost) zůstane navždy nulová. Systém se tedy chová biologicky „rozumně"a neopustí kladný kvadrant. Jedinými stacionárními body jsou $[1, 0]$ a $[0, 0]$. První případ odpovídá absenci jakékoli nákazy, zatímco druhý značí chorobu prodělanou celou populací. Za počáteční podmínky uvnitř kladného kvadrantu máme dále $S'(t) < 0$ pro všechna t a $I'(t) > 0$ pouze pro $S(t) > \gamma/\lambda$. Pokud tedy $\lambda S(0)/\gamma < 0$, epidemie nehrozí a počet infekčních jedinců už od počátku klesá. Na druhé straně, je-li $\lambda S(0)/\gamma > 0$, propuká epidemie a počet nakažených osob vzrůstá, dokud S neklesne na hodnotu γ/λ. V tom okamžiku I začíná klesat a epidemie vyhasíná.

Typicky lze aproximovat hodnotu $S(0)$ jako N. Při takové situaci pak veličina

$$
\mathcal{R}_0 = \frac{\lambda S(0)}{\gamma}
$$

značí množství sekundárních infekcí způsobených jedním infekčním člověkem zasazeným do zcela susceptibilní populace - je nemocen průměrně $1/\gamma$ časových jednotek a za každou nakazí $\lambda S(0)$ lidí. $\mathcal{R}_0$ nazýváme *základním reprodukčním číslem* (angl. „basic reproduction number"). Vyjadřuje jakési zlomové chování našeho modelu: je-li $\mathcal{R}_0 < 1$, pak nemoc nedokáže nahradit své hostitele a epidemie se nemusíme obávat. Jestliže však $\mathcal{R}_0 > 1$, choroba vzkvétá a zpočátku se populací šíří exponenciálně, tzn. propuknutí epidemie.

1.2 Rozvíjení SIR modelu

U mnoha infekčních onemocnění se setkáváme s tzv. *latentní fází*, kdy pacient je sice nakažen, leč není ještě schopen nákazu dále přenášet. Pro naše modelování to znamená přidat jednu přihrádku navíc. Abychom udrželi propojenost mezi názvem a vžitým písmenem pro tuto přihrádku, nazývejme její členy *exponovanými* (z angl. „exposed period"). Tak jako u infektivity v předešlém odstavci, i pro latentní fázi předpokládejme exponenciální rozdělení délky jejího trvání se střední hodnotou $1/\varepsilon$. Dynamika pohybu jednotlivců mezi přihrádkami je velmi podobná SIR modelu, jediná odlišnost spočívá v návštěvě exponované přihrádky na samotném začátku nemoci. Tímto povstává SEIR model, první zobecnění nejzákladnějšího SIR modelu:

$$\begin{aligned} S' &= -\lambda IS \\ E' &= \lambda IS - \varepsilon E \\ I' &= \varepsilon E - \gamma I \\ R' &= \gamma I. \end{aligned} \tag{1.2}$$

Pro dlouhodobější předpovědi bychom dále měli do modelu integrovat i demografické vlivy, tj. porodnost a přirozenou úmrtnost. To z důvodu případného endemického výskytu nemoci v určité oblasti, kdy choroba bují neustále, však jen s proměnlivou intenzitou. Za této situace se přesný model neobejde bez zahrnutí normální cirkulace lidí.

Pro naše účely velkoryse předpokládejme, že míra porodnosti se rovná přirozené úmrtnosti a délka života má opět exponenciální rozdělení se střední hodnotou $1/\mu$. Všechny novorozence navíc považujme za susceptibilní, zatímco smrt postihuje všechny přihrádky bez ohledu na to, zda jsou jejich členové zdraví či nikoli. Systém (1.2) tedy nabude do tvaru:

$$\begin{aligned} S' &= -\lambda IS + \mu N - \mu S \\ E' &= \lambda IS - \varepsilon E - \mu E = \lambda IS - (\varepsilon + \mu)E \\ I' &= \varepsilon E - \gamma I - \mu I = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I \\ R' &= \gamma I - \mu R. \end{aligned}$$

Sečtením rovnic snadno ověříme konstantní velikost populace pro všechny časy. V takovém případě je přirozené považovat velikosti jednotlivých přihrádek spíše za zlomky celkové populace, raději než za absolutní počet lidských jednotek. Jinými slovy:

$$N = S + E + I + R = 1, \qquad (S, E, I, R) \in [0,1]^4.$$

Posledním krůčkem pro vybudování modelu k němuž po celou dobu směřujeme je zobecnění bilineární rychlosti šíření nákazy λIS na rychlost nelineární. Podle článku [6, s. 188] byla zpočátku motivace pro takové konání spíše matematická, nežli biologická. Konkrétněji, modely s nelineární rychlostí šíření nákazy (v této práci ve formě $\lambda I^p S^q$) vykazují pestřejší chování oproti bilineárnímu případu, čehož budeme svědky v analýze zaplňující celou příští kapitolu. Na druhé straně, autoři [8, s. 271] podávají názorné osvětlení ne nutně lineární závislosti na počtu infekčních jedinců, tj. činitele I^p: rychlejší úbytek ve velikosti S než lineární vzhledem k I lze očekávat například při vysokém podílu nakažené populace. Díky nasycenosti celé populace infekčními jedinci je pak možnost kontaktu postačujícího pro přenos infekce velmi pravděpodobná. Protože $I \in [0, 1]$, odpovídá tato alternativa volbě $0 < p < 1$. Opačně, je-li infekční zlomek I nízký nebo úspěšná nákaza vyžaduje vyšší počet kontaktů, máme před sebou menší než lineární odezvu na počet nemocných, tj. $p > 1$.

Poznámka. Pozornému čtenáři pravdepodobně neušlo zrychlené budování našeho modelu do výšky ve smyslu složitosti jednotlivých členů, zatímco opomíjíme zahrnout mnohé základní jevy, jako smrtelnost nemoci a jiné. Důvodem je směřování ke konkrétnímu modelu, který se záhy ujmeme rozebírat. Jako vykoupení uveďme pro zajímavost mírně ověnčený SEIR model (1.2), v němž vystupují faktor přežitelnosti nemoci τ, zeslabená infekčnost v exponované fázi β_E, porodnost závislá na celkové velikosti populace $\Gamma(N)$ a přirozená úmrtnost μ. Význam jednotlivých elementů by již měl být zřejmý:

$$\begin{aligned}
S' &= \Gamma(N) - \lambda S(I + \beta_E E) - \mu S \\
E' &= \lambda S(I + \beta_E E) - (\varepsilon + \mu)E \\
I' &= \varepsilon E - (\gamma + \mu)I \\
R' &= \tau\gamma I - \mu R.
\end{aligned}$$

N opět získáme jako součet jednotlivých přihrádek. Všimněme si, že se poprvé ocitáme v situaci s ne nutně konstantní velikostí populace. Zásluhu na tom nese smrtelnost nemoci a obecně rozdílná míra porodnosti a přirozené úmrtnosti. Dále, velmi názorná je zde hodnota základního reprodukčního čísla $\mathcal{R}_0$, totiž

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\lambda S(0)}{\gamma + \mu} \cdot \frac{\varepsilon}{\varepsilon + \mu} + \beta_E \frac{\lambda S(0)}{\varepsilon + \mu}. \tag{1.3}$$

Jeden nakažený jedinec stráví průměrně $1/(\varepsilon+\mu)$ časových jednotek v přihrádce E, počítáme-li u něj s možností přirozené smrti. Jeho infektivita je tam navíc snížena na β_E. Podobně pro pobyt v I, kde musíme ještě uvažovat možnost předchozího skonu v E, redukující střední čas strávený v I skrze člen $\varepsilon/(\varepsilon + \mu)$. Pokaždé se navíc stýká s $\lambda S(0)$ susceptibilními jedinci za časový okamžik, odkud vyplývá celkový počet jím infikovaných lidí $\mathcal{R}_0$.

Kapitola 2

Stabilita SEIR modelu s nelineární rychlostí šíření nákazy

Zkoumáme model zadaný následujícím systémem diferenciálních rovnic:

$$
\begin{aligned}
S' &= -\lambda I^p S^q + \mu - \mu S \\
E' &= \lambda I^p S^q - (\varepsilon + \mu)E \\
I' &= \varepsilon E - (\gamma + \mu)I \\
R' &= \gamma I - \mu R.
\end{aligned}
\tag{2.1}
$$

Předpokládáme tedy shodnou míru přirozené úmrtnosti a porodnosti μ. Nemoc samotná smrtelná není. Důsledkem je konstantní velikost populace, neboť její velikost je součtem velikostí jednotlivých přihrádek. Matematicky tento fakt vyjádříme jako

$$
N = S + E + I + R = 1. \tag{2.2}
$$

Nakažení jedinci putují ze susceptibilní přihrádky S do exponované E, potom do infekční I a skončí s trvalou imunitou proti reinfekci v R. Model je *dobře definován*, tj. žádná z proměnných S, E, I, R nenabývá záporných hodnot při nezáporných počátečních podmínkách. Pro zdůvodnění tohoto faktu viz postup důkazu Lemmatu III.1, s. 22.

V celé Kapitole 2 uvažujeme striktně $0 < q$ a $0 < p \leq 1$.

2.1 Existence stacionárních bodů

Než začneme analyzovat stabilitu ekvilibrií systému (2.1), přesvědčeme se prvně o jejich existenci. Zřejmým stacionárním bodem je triviální stav $I = E = R = 0$, $S = 1$, odpovídající absenci jakékoli nákazy. Pro identifikaci netriviálních ekvilibrií si uvědomme, že z (2.1) a (2.2) získáme nutné ekvilibriální podmínky

$$
E = \frac{\gamma + \mu}{\varepsilon}\, I, \qquad\qquad R = \frac{\gamma}{\mu}\, I, \tag{2.3}
$$

společně s

$$(\varepsilon + \mu)E = \lambda I^p (1 - E - I - R)^q = \lambda I^p \left(1 - I\left(\frac{\gamma+\mu}{\varepsilon} + 1 + \frac{\gamma}{\mu}\right)\right)^q. \qquad (2.4)$$

Dosazením vztahu pro E z (2.3) do levé strany (2.4) obdržíme rovnici v jedné proměnné I:

$$(\varepsilon + \mu)\frac{\gamma+\mu}{\varepsilon} I = \lambda I^p \left(1 - I\left(\frac{\gamma+\mu}{\varepsilon} + 1 + \frac{\gamma}{\mu}\right)\right)^q. \qquad (2.5)$$

Z (2.3) plyne nenulovost I v netriviálních stacionárních bodech ($I = 0 \Leftrightarrow E = 0 \Leftrightarrow R = 0$). Proto víme, že každé netriviální ekvilibrium je také tzv. *endemickým*. Endemické ekvilibrium odpovídá stavu, kdy v populaci choroba přetrvává s konstantním počtem nakažených.

Rovnici (2.5) tedy smíme vydělit I. Zavedením nových konstant σ a Υ splňujících

$$\frac{1}{\sigma} = \frac{(\gamma+\mu)(\varepsilon+\mu)}{\varepsilon\lambda}, \qquad \frac{1}{\Upsilon} = \frac{\gamma+\mu}{\varepsilon} + 1 + \frac{\gamma}{\mu} = \frac{(\gamma+\mu)(\varepsilon+\mu)}{\varepsilon\mu}, \qquad (2.6)$$

přepišme 2.5 do tvaru

$$\frac{1}{\sigma} = I^{p-1}\left(1 - \frac{I}{\Upsilon}\right)^q. \qquad (2.7)$$

Úvahou nyní rozhodneme, kdy existuje řešení $I \in (0, \Delta)$ rovnice (2.7) v závislosti na $p \in (0, 1]$. Pro názornost buď definována funkce

$$f(I) := I^{p-1}\left(1 - \frac{I}{\Upsilon}\right)^q, \qquad I \in (0, \Upsilon),$$

a diskutujme:

- Je-li $0 < p < 1$, pak $\lim_{I\to 0_+} f(I) = +\infty$, $\lim_{I\to \Upsilon_-} f(I) = 0$ a funkce $f(I)$ je spojitá na $(0, \Upsilon)$. Existuje tedy $I \in (0, \Upsilon)$ takové, že $f(I) = 1/\sigma$. Protože $f(I)$ je na svém definičním oboru také diferencovatelná, lze si rutinním výpočtem ověřit její monotonii na celém $(0, \Upsilon)$ (je však nutno $q > 0$). Tím je dokázána existence a jednoznačnost netriviálního stacionárního bodu (2.1) pro $0 < p < 1$.

- V případě $p = 1$ musíme brát zřetel na hodnotu σ: pro $\sigma \leq 1$ bude na levé straně (2.7) číslo větší než jedna, pročež zřejmě nebude existovat řešení pro žádné $I \in (0, \Upsilon)$. V případě $\sigma > 1$ dosáhneme naopak řešení, které je dokonce jednoznačné (lineární rovnice (2.7)).

Nakonec krátké shrnutí: triviální ekvilibrium existuje vždy, endemické pak pouze pro $0 < p < 1$, nebo ($p = 1 \wedge \sigma > 1$). Není bez zajímavosti, že v podmínkách figuruje pouze parametr p, přestože zadání systému (2.1) vzbuzuje dojem symetričnosti rolí p a q. Dále je dobré si uvědomit význam hodnoty σ pro situaci $p = q = 1$ (tedy při bilineární rychlosti šíření nákazy). Ta podle (1.3) neznačí nic jiného nežli základní reprodukční číslo $\mathcal{R}_0$ klasického SEIR modelu s demografickými vlivy, čili (2.1) s hodnotami parametrů $p = q = 1$.

2.2 Stabilita triviálního ekvilibria

Z vlastnosti $S+E+I+R=1$ se náš model redukuje na 3-dimenzionální systém. Proto smíme rovnici pro jednu přihrádku vypustit, nechť je to tedy S. Zůstává soustava

$$\begin{aligned} E' &= \lambda I^p(1-E-I-R)^q-(\varepsilon+\mu)E \\ I' &= \varepsilon E-(\gamma+\mu)I \\ R' &= \gamma I-\mu R, \end{aligned} \tag{2.8}$$

kde (E, I, R) je prvkem simplexu

$$\Gamma := \{(x,y,z)\in\mathbb{R}^3 : x\geq 0, y\geq 0, z\geq 0, x+y+z\leq 1\}.$$

Stacionární bod $(1,0,0,0)$ systému (2.1) odpovídá bodu $(0,0,0)$ soustavy (2.8). Analýzu stability provedeme s pomocí La-Salleho principu invariance (viz Apendix, s. 31) a myšlenky ljapunovaské funkce. Nasnadě je otázka, proč se neuchýlit k jednodušší linearizaci. To by samozřejmě bylo možné, ovšem v případě prokázání stability by šlo pouze o výsledek lokální, čili slabší.

Definujme funkci

$$L(E,I,R) = E+\frac{\varepsilon+\mu}{\varepsilon}I.$$

L není pozitivně definitní a jako taková nemůže být kandidátem na ljapunovskou funkci systému (2.8). Na druhou stranu, pro $(E,I,R)\in\Gamma$ je L zdola omezená a diferencovatelná, což nám dovoluje její užití jako médium La-Salleho principu. Spočtěme její orbitální derivaci:

$$\begin{aligned} \dot{L}(E,I,R) &= E'+\frac{\varepsilon+\mu}{\varepsilon}I' \\ &= \lambda I^p(1-E-I-R)^q-(\varepsilon+\mu)E+\frac{\varepsilon+\mu}{\varepsilon}\left[\varepsilon E-(\gamma+\mu)I\right] \\ &= \frac{(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)}{\varepsilon}\; I\left[\sigma I^{p-1}(1-E-I-R)^q-1\right]. \end{aligned}$$

V závislosti na p a σ rozlišíme 3 případy:

- jestliže $p=1\ \wedge\ \sigma\leq 1$, pak $\dot{L}\leq 0$, přičemž rovnost nastává právě pokud $I=0$ nebo $(\sigma=1\wedge E=I=R=0)$. Oblast v níž $I=0\wedge E\neq 0$ není podle (2.8) invariantní (I je zde rostoucí) a jakmile $I\neq 0$, jest $\dot{L}<0$. Pakliže $I=E=0$, je samozřejmě $I'=E'=0$ a $R'=-\mu R$, tedy $R\to 0$. Jinými slovy, množina $\{(0,0,R), R\in[0,1]\}$ je jedinou pozitivně invariantní podmnožinou množiny $\{(E,I,R)\in\Gamma : \dot{L}(E,I,R)=0\}$. Co se úplně invariantních podmnožin množiny $\{(E,I,R)\in\Gamma : \dot{L}(E,I,R)=0\}$ týče, jedině bod $(0,0,0)$ oplývá touto vlastností. Na vině je skutečnost, že negativním orbitem bodů z $\{(0,0,R), R\in(0,1]\}$ je množina $\{(0,0,r), r>R\}$. Podle La-Salleho principu invariance je proto ω-limitní množina všech řešení s počáteční podmínkou v Γ právě v $(0,0,0)$. Tedy triviální ekvilibrium je globálně asymptoticky stabilní.

- pokud $p = 1 \wedge \sigma > 1$, potom pro body (E, I, R) dostatečně blízko počátku a s nenulovým počtem infekčních jedinců máme $\dot{L} > 0$: skutečně, stačí splnit podmínku $0 < E+I+R < 1-\sigma^{-1/q}$. To ovšem znamená, že řešení s takovou počáteční se vzdalují od osy R, neboť $L(E, I, R)$ je podél nich rostoucí, dokud $0 < E + I + R < 1 - \sigma^{-1/q}$. Odtud plyne nestabilita počátku pro tuto konstelaci parametrů.
- pro poslední variantu, tj. $p < 1$, je hodnota $(1 - E - I - R)^q$ v blízkosti bodu $(0, 0, 0)$ větší než jistá kladná konstanta. Jsme proto schopni najít I tak malé, aby člen I^{p-1} způsobil $\dot{L} > 0$. Stejným zdůvodněním jako v předcházejícím bodě je proto $(0, 0, 0)$ při $p < 1$ nestabilním stacionárním bodem (2.8). Názorněji řečeno, každé řešení nezačínající na ose R (tj. v populaci se vyskytují nemocní jedinci) se od počátku vzdaluje, bez ohledu na hodnotu σ.

Nyní si dovolme shrnout právě nabyté poznatky. Pro $p < 1$ nebo $(p = 1 \ \wedge \ \sigma > 1)$ je počátek nestabilním ekvilibriem systému (2.8). Pokud $p = 1 \ \wedge \ \sigma \leq 1$, je stacionární bod $(0, 0, 0)$ naopak globálně asymptoticky stabilní.

2.3 Lokální stabilita endemického ekvilibria

Jak již víme, endemické ekvilibrium existuje pouze pro hodnoty parametrů $0 < p < 1$, nebo $(p = 1 \ \wedge \ \sigma > 1)$. Přestože jeho polohu obecně neznáme, je v našich silách se o jeho lokální stabilitě přesvědčit linearizací. Připomeňme klíčový vztah (2.7), jenž jednoznačně determinuje bod endemického ekvilibria:

$$\frac{1}{\sigma} = I^{p-1} \left(1 - \frac{I}{\Upsilon}\right)^q,$$

a definice konstant σ a Υ:

$$\sigma = \frac{\varepsilon\lambda}{(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)}, \qquad \Upsilon = \frac{\varepsilon\mu}{(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)}.$$

Pomocí těchto rovností sestrojíme linearizační matici B systému 2.8 v endemickém ekvilibriu. Výsledkem jest

$$B = \begin{pmatrix} -(\mu x + \varepsilon + \mu) & \beta p - \mu x & -\mu x \\ \varepsilon & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

kde

$$x = q(I/\Upsilon)/(1 - I/\Upsilon), \qquad \beta = \frac{\lambda}{\sigma} = \frac{(\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu)}{\varepsilon}.$$

Pro detailní postup výpočtu viz Apendix, s. 31. Otázku, zda mají všechna vlastní čísla matice B zápornou reálnou část, zodpoví Routh-Hurwitzovo kritérium [10, s. 14]. Aplikováno na reálný kubický polynom říká, že všechny kořeny mnohočlenu

$$P(\lambda) = -\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3, \quad a_{1,2,3} \in \mathbb{R},$$

mají zápornou reálnou část tehdy a jen tehdy, platí-li zároveň podmínky $a_1 < 0$, $a_3 < 0$, $a_1 a_2 + a_3 > 0$. Ověřme si tyto předpoklady u charakteristického polynomu matice B:

1. $a_1 = \operatorname{Tr} B < 0$.

   Tato skutečnost je zřejmá, uvědomíme-li si implikaci $I \in (0, \Upsilon) \Rightarrow x > 0$.

2. $a_3 = \det(B) < 0$.

   Determinant je vyjádřitelný ve tvaru $\det(B) = \mu(\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu)(p - 1 - x)$ (viz Apendix, s. 31) a tato veličina je záporná pro $\forall\ p \in (0, 1]$.

3. $a_1 a_2 + a_3 = (\operatorname{Tr} B) \cdot M + \det(B)$, kde

   $$M = -(\gamma + 2\mu)(\mu x + \varepsilon + \mu) - \mu(\gamma + \mu) + \varepsilon(\beta p - \mu x).$$

   Pohlížíme-li na člen $(\operatorname{Tr} B) \cdot M + \det(B)$ jako na funkci H v proměnné x, pak ta je zřejmě zapsatelná ve tvaru

   $$H(x) = g_2(\mu x)^2 + g_1(\mu x) + g_0, \qquad g_{0,1,2} \in \mathbb{R}.$$

   Bez velkého úsilí lze ukázat $g_{0,1,2} > 0$ (viz Apendix, s. 31). Nakonec, z důvodu kladnosti proměnné x a konstanty μ je $H(x)$, a tudíž i $a_1 a_2 + a_3$, vždy striktně kladná.

Předpoklady Routh-Hurwitzova kritéria jsou tímto splněny, všechna vlastní čísla matice B mají zápornou reálnou část a výsledkem je lokální asymptotická stabilita endemického ekvilibria systému (2.1) pro $0 < p < 1$, nebo $(p = 1 \wedge \sigma > 1)$.

2.4 Globální stabilita endemického ekvilibria

Vzhledem k rozsahu této kapitoly, fakticky zaplňující zbytek produktivní části celé práce, nastiňme ve stručnosti průběh důkazu globální stability:

- Začneme definicemi různých typů *orbitální stability*, bez nichž se text dále neobejde. Mimoto zopakujeme postačující podmínku *asymptotické orbitální stability* periodických řešení autonomního systému $x' = f(x)$.

- Následně zavedeme tzv. *multiplikativní složené matice* $X^{(k)}$, jakožto matice sestavené ze subdeterminantů matice X řádu k. Na jejich základě definujeme *aditivní složené matice* $X^{[k]}$, dané vztahem

  $$X^{[k]} = \frac{d}{dh}(I + hX)^{(k)}|_{h=0}.$$

  Pomocí jejich vlastností, Floquetovy věty a tvrzení o asymptotické orbitální stabilitě z předchozího bodu vše završíme formulací a důkazem postačující podmínky pro *globálně asymptotickou orbitální stabilitu s asymptotickou fází* periodických řešení autonomního systému v $\mathbb{R}^n$. Ta hraje klíčovou roli při prokazování tvrzení z nadcházející části.

- Samostatný oddíl si zaslouží věta o stabilitě možných periodických řešení námi prezentovaného SEIR modelu.

- V posledním bodu představíme *soutěživé autonomní systémy* a v případě $\mathbb{R}^3$ pro ně formulujeme *Poincaré-Bendixsonovu* vlastnost. Tak obdržíme finální dílek nezbytný pro důkaz globální stability endemického ekvilibria.

I Orbitální stabilita

V pozdějším textu budeme ve velké míře využívat různé druhy orbitální stability. Zde tyto pojmy definujeme a ve dvou esenciálních tvrzeních uvedeme jejich postačující podmínky. Ani jedno však nebudeme dokazovat, neboť poměr spjatosti se zde studovaným tématem ku celkovému rozsahu důkazů je příliš nepřívětivý a především, jedná se o víceméně obecné znalosti z teorie stability. Chce-li se čtenář seznámit s průběhem některého z důkazů, viz [11, kap. 2.4.4] nebo [16, kap. 13]. Zde předložené znění pak vychází z [16].

Definice I.1. Buď $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ otevřená množina a $f \in C^1(\Omega \to \mathbb{R}^n)$. Uvažujme autonomní systém

$$x' = f(x). \tag{2.9}$$

a množinu všech jeho řešení $\Theta(f)$. Nechť existuje netriviální periodické řešení $x = p(t)$, $x \in \Theta(f)$, o trajektorii $\xi = \{p(t) : 0 \leq t \leq \omega, \omega > 0\}$. Potom řekneme, že trajektorie ξ je

- *orbitálně stabilní*, pokud
  $\forall \varepsilon > 0\ \exists \delta > 0\ \forall x \in \Theta(f) : \mathrm{dist}(x(0), \xi) < \delta \Rightarrow \mathrm{dist}(x(t), \xi) < \varepsilon,\ \forall t \geq 0.$
- *asymptoticky orbitálně stabilní*, jestliže
  $\exists \delta > 0\ \forall x \in \Theta(f) : \mathrm{dist}(x(0), \xi) < \delta \Rightarrow \mathrm{dist}(x(t), \xi) \to 0,\ t \to \infty.$
- *asymptoticky orbitálně stabilní s asymptotickou fází*, je-li as. orbitálně stabilní a
  $\forall x \in \Theta(f),\ \mathrm{dist}(x(0), \xi) < \delta,\ \exists\, \tau_{x(0)} \in \mathbb{R} : \left|x(t) - p(t - \tau_{x(0)})\right| \to 0,\ t \to \infty.$

Věta I.2. *Mějme situaci z předchozí definice a buď $a \in \xi$. Označme $\Lambda_t(x_0)$ řešicí operátor autonomního systému (2.9), tzn. $(x \in \Theta(f)\ \wedge\ x(0) = x_0) \Longleftrightarrow x(t) = \Lambda_t(x_0)\ \ \forall t \in \mathbb{R}$. Jestliže lineární zobrazení*

$$D\Lambda_\omega(a) := \frac{\partial}{\partial x}\Lambda_\omega(x)\big|_{x=a} :\ \ \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

má $n-1$ vlastních čísel ležících uvnitř komplexního jednotkového kruhu, pak ξ je asymptoticky orbitálně stabilní s asymptotickou fází.

Zde je na místě ozřejmení několika podstatných skutečností:

- Hladkost $\Lambda_t(x_0)$ v obou proměnných je známa z teorie ODR. Také víme (příp. [12]), že zavedeme-li funkci

  $$u(t) = \frac{\partial}{\partial x}\Lambda_t(x)\big|_{x=x_0},$$

  splňuje $u(t)$ tzv. *rovnici ve variacích*

  $$u'(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(x(t))\, u(t),$$

  kde $x(0) = x_0$ a $\frac{\partial f}{\partial x}$ je Jacobiho matice funkce f.

- Pro zkoumání vlastních čísel $D\Lambda_\omega(a)$ nezáleží na výběru bodu z periodické trajektorie: je-li $b \in \xi$, $b \neq a$, pak z periodičnosti existuje $r \in \mathbb{R}$ tak, že $\Lambda_r(a) = b$. Odtud a derivací inverzního a složeného zobrazení získáme:

$$\begin{aligned} D\Lambda_\omega(a) &= D\Lambda_{-r+\omega+r}(a) = D(\Lambda_{-r}\Lambda_\omega\Lambda_r)(a) \\ &= D\Lambda_{-r}(\Lambda_{\omega+r}(a)) \cdot D\Lambda_\omega(\Lambda_r(a)) \cdot D\Lambda_r(a) \\ &= [D\Lambda_r(\Lambda_\omega(a))]^{-1} \cdot D\Lambda_\omega(\Lambda_r(a)) \cdot D\Lambda_r(a) \\ &= [D\Lambda_r(a)]^{-1} \cdot D\Lambda_\omega(b) \cdot D\Lambda_r(a), \end{aligned}$$

  kde jsme navíc využili faktu, že řešicí operátor autonomní rovnice (2.9) je dynamický systém v $\mathbb{R}^n$. Matice $D\Lambda_\omega(a)$ a $D\Lambda_\omega(b)$ jsou si tedy podobné a sdílejí stejné spektrum.

- Věta I.2 nedává žádnou svobodu pro n-té vlastní číslo, neboť vždy platí $1 \in \sigma(D\Lambda_\omega(a))$: nechť $x(t)$ je periodickým řešením s počáteční podmínkou $x(0) = a$ obíhající po trajektorii ξ a buď $h > 0$. Zderivováním rovnosti

$$x(\omega + h) = \Lambda_\omega(x(h))$$

  podle h a jeho následným položením nule získáme

$$\begin{aligned} x'(\omega) &= D\Lambda_\omega(x(0)) \cdot x'(0), \\ f(a) &= D\Lambda_\omega(a) \cdot f(a). \end{aligned}$$

  Jelikož netriviální periodické řešení neobsahuje stacionární bod, platí $f(a) \neq 0$, a tudíž $f(a)$ je vlastním vektorem $D\Lambda_\omega(a)$ s vlastní hodnotou 1.

Formulací Věty I.2 se otevřely dveře do pomocné části o složených maticích, které nám později prokáží neocenitelnou službu.

II Složené matice

Význam této podkapitoly spočívá ve formulaci postačující podmínky asymptotické orbitální stability periodických trajektorií autonomního systému obyčejných diferenciálních rovnic. Staneme se svědky zářného příkladu propojenosti zdánlivě zcela nesouvisejícího odvětví lineární algebry s matematickou analýzou. K tomu budeme muset zavést několik nových pojmů a odvodit potřebné vlastnosti. Mělo by však být zdůrazněno, že uváděny budou pouze vlastnosti nezbytné pro manipulaci se závěrečnou větou. V žádném případě si tato část nebere za cíl detailní výklad teorie složených matic. Případný zainteresovaný čtenář budiž odkázán na článek [9], v němž lze najít množství dalších informací.

Poznámka: Pod pojmem *matice* myslíme v celém oddíle matici obecně komplexní.

Definice II.1. Nechť $n \in \mathbb{N}$, $k \in \{1, \dots, n\}$, $X \in \mathbb{C}^{n \times n}$. Symbolem $x_{i_1 \dots i_k}^{j_1 \dots j_k}$ označme subdeterminant X řádu k určený řádky $(i_1, \dots, i_k)$ a sloupci $(j_1, \dots, j_k)$, kde $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_k \leq n$, $1 \leq j_1 < j_2 < \dots < j_k \leq n$. *K-tou multiplikativní složenou maticí* $X^{(k)}$ rozumíme matici o rozměrech $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$ ze všech $x^{j_1 \ldots j_k}_{i_1 \ldots i_k}$, kde posloupnosti $(i_1, \ldots, i_k)$ a $(j_1, \ldots, j_k)$ jsou uspořádány lexikograficky, tzn. sekvence $(i_1, \ldots, i_k)$ předchází $(i'_1, \ldots, i'_k)$ právě tehdy, pokud

$$i_1 \leq i'_1 \vee (i_1 = i'_1 \wedge i_2 \leq i'_2) \vee \ldots \vee (i_1 = i'_1 \wedge \ldots \wedge i_{k-1} = i'_{k-1} \wedge i_k \leq i'_k).$$

Dále definujeme *k-tou aditivní složenou matici* $X^{[k]}$ jako $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$ matici určenou vztahem

$$X^{[k]} = \frac{d}{dh}(I + hX)^{(k)}|_{h=0}.$$

Příklad II.2. Pro krajní případy, tj. $k = 1$ a $k = n$, dokážeme složené matice hravě spočíst. V prvním případě je zřejmě $X^{(1)} = X$, odkud taktéž $X^{[1]} = X$. Za situace $k = n$ jest $X^{(n)} = \det X$, což implikuje $X^{[n]} = \operatorname{Tr} X$.

V pozdějším textu nám přijde vhod znalost tvaru aditivní složené matice $X^{[2]}$, $X \in \mathbb{R}^{3\times 3}$. Proveďme proto výpočet $X^{(2)}$ a $X^{[2]}$ u obecné 3×3 reálné matice $X = (x_{ij})$ v rámci seznámemí se s novými pojmy:

$$X = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} \\ x_{31} & x_{32} & x_{33} \end{pmatrix} \Longrightarrow X^{(2)} = \begin{pmatrix} \begin{vmatrix} x_{11} & x_{12} \\ x_{21} & x_{22} \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} x_{11} & x_{13} \\ x_{21} & x_{23} \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} x_{12} & x_{13} \\ x_{22} & x_{23} \end{vmatrix} \\ \begin{vmatrix} x_{11} & x_{12} \\ x_{31} & x_{32} \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} x_{11} & x_{13} \\ x_{31} & x_{33} \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} x_{12} & x_{13} \\ x_{32} & x_{33} \end{vmatrix} \\ \begin{vmatrix} x_{21} & x_{22} \\ x_{31} & x_{32} \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} x_{21} & x_{23} \\ x_{31} & x_{33} \end{vmatrix} & \begin{vmatrix} x_{22} & x_{23} \\ x_{32} & x_{33} \end{vmatrix} \end{pmatrix}$$

Z této formy lze vypozorovat lexikografické uspořádání indexů, podle něhož jsou jednotlivé determinanty vytvářeny. Jejich zřejmý výpočet zde vynecháme. Ze znalosti tvaru $X^{(2)}$ bychom po chvíli práce dosáhli

$$X^{[2]} = \frac{d}{dh} \begin{pmatrix} 1 + hx_{11} & hx_{12} & hx_{13} \\ hx_{21} & 1 + hx_{22} & hx_{23} \\ hx_{31} & hx_{32} & 1 + hx_{33} \end{pmatrix}^{(2)} \Bigg|_{h=0} = \begin{pmatrix} x_{11} + x_{22} & x_{23} & -x_{13} \\ x_{32} & x_{11} + x_{33} & x_{12} \\ -x_{31} & x_{21} & x_{22} + x_{33} \end{pmatrix}$$

Povšimněme si, jak vypadají prvky na diagonále $X^{[2]}$. Není tomu náhodou - rovnou z definice k-té aditivní matice lze nahlédnout, že na hlavní úhlopříčce se budou objevovat všechny možné sumy právě k diagonálních prvků původní matice. ♣

Vlastnost 1. $\forall A, B \in \mathbb{C}^{n\times n}\ \ \forall k \in \{1, \ldots, n\}$:

$$(AB)^{(k)} = A^{(k)} B^{(k)}, \tag{2.10}$$

což je přímým důsledkem Cauchy-Binetovy formule [5, s. 39], která speciálně pro čtvercové matice tvrdí: $\forall A, B \in \mathbb{C}^{n\times n}$:

$$\det AB = \det A \det B,$$

a tedy neříká nic jiného, než že prvky na stejných pozicích vlevo i napravo (2.10) se rovnají. Od této vlastnosti je také odvozen přívlastek „multiplikativní".

Zajímavost. Analogické zdůvodnění patří i pojmu „aditivní", neboť $\forall A, B \in \mathbb{C}^{n\times n}$ $\forall k \in \{1,\ldots,n\}$:

$$(A+B)^{[k]} = A^{[k]} + B^{[k]}.$$

Zde k důkazu využijeme (2.10), definici $X^{[k]}$ a fakt z definice plynoucí, tj. $I^{(k)} =$ jednotková matice $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$:

$$\begin{aligned}(A+B)^{[k]} &= \frac{d}{dh}(I + h(A+B))^{(k)}|_{h=0} = \frac{d}{dh}(I + h(A+B) + h^2(AB))^{(k)}|_{h=0}\\ &= \frac{d}{dh}((I+hA)(I+hB))^{(k)}|_{h=0} = \frac{d}{dh}(I+hA)^{(k)}(I+hB)^{(k)}|_{h=0}\\ &= A^{[k]}(I + 0\cdot B)^{(k)} + B^{[k]}(I+0\cdot A)^{(k)}\\ &= A^{[k]} + B^{[k]}.\end{aligned}$$

Vlastnost 2. Ve Věte II.3 bude zapotřebí znát i tvar vlastních čísel aditivní složené matice. Proto přemítejme: je známo, že pro každou čtvercovou matici A existuje horní trojúhelníková matice J, s níž je A podobná (jednoduchý důkaz lze najít např. v [17]). Řečeno jinak, $\sigma(A) = \sigma(J)$ včetně násobnosti a existuje invertibilní matice T splňující

$$AT = TJ.$$

Čili také $(I + hA)T = T(I + hJ)$ a skrze (2.10) dále $(I + hA)^{(k)}T^{(k)} = T^{(k)}(I + hJ)^{(k)}$. Zderivováním podle h a jeho položením nule získáváme $A^{[k]}T^{(k)} = T^{(k)}J^{[k]}$. Nyní si uvědomme 2 věci: zaprvé, multiplikativní matice z regulární matice T si svou regularitu uchová. To plyne z (2.10) aplikované na T a T^{-1} a z následného výpočtu determinantu. Zadruhé, není náročné si rozmyslet, že multiplikativní matice z jakékoli trojúhelníkové matice J zůstane trojúhelníkovou.

Vše vzato do úvahy, $A^{[k]}$ je podobná $J^{[k]}$ a tedy mají opět stejná vlastní čísla. Protože $J^{[k]}$ má své vlastní hodnoty z trojúhelníkovosti vepsány na diagonále, jež se skládá z k-prvkových součtů diagonálních prvků J (viz Příklad II.2), získáváme, že spektrum $A^{[k]}$ je tvořeno $\binom{n}{k}$ k-prvkovými sumami vlastních čísel A, přičemž násobná vlastní čísla považujeme za různá. Řečeno názorněji:

$$\{\lambda_1,\ldots,\lambda_k\} \subseteq \sigma(A) \quad \Rightarrow \quad \lambda_1 + \cdots + \lambda_k \subseteq \sigma(A^{[k]}). \tag{2.11}$$

Vlastnost 3. Jako poslední z námi používaných vlastností uveďme spojitost mezi teorií složených matic a obyčejnými diferenciálními rovnicemi: buď $X(t)$ fundamentální matice systému

$$x' = Ax,$$

kde A je konstantní matice a $k \in \{1,\ldots,n\}$. Potom $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$ matice $Y(t) = X^{(k)}(t)$ řeší *k-tý složený systém*

$$y' = A^{[k]}y.$$

Důvod je nabíledni, protože z rovnice pro x' vyplývá $X(t+h) = (I+hA)X(t) + o(h)$, pro h malé. Aplikací multiplikativní vlastnosti (2.10) vzejde

$$X(t+h)^{(k)} = (I+hA)^{(k)} X^{(k)}(t) + o(h).$$

Derivací podle h a jeho položením nule získáme $(X^{(k)})'(t) = A^{[k]} X^{(k)}(t)$, čehož jsme chtěli dosáhnout. Neboť také víme, že $X(t) = \exp(At)$ a $Y(t) = \exp(A^{[k]}t)$, dostáváme pro každou konstantní matici A a reálné číslo t důsledek

$$(\exp(At))^{(k)} = \exp(A^{[k]}t). \tag{2.12}$$

Povšimněme si, že při volbě $k = n$ získáváme jako zvláštní případ známou Liouvilleovu formuli pro determinant fundamentální matice $X(t)$:

$$\det(X(t)) = \det(\exp(At)) = \exp(\mathrm{Tr}\, At).$$

Odvozením tří potřebných vlastností jsme si připravili cestu pro důkaz věty vévodící této subkapitole:

Věta II.3. *Buď $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ otevřená množina. Mějme (nelineární) autonomní systém obyčejných diferenciálních rovnic*

$$x' = f(x),$$

kde $f \in C^1(\Omega \to \mathbb{R}^n)$. Nechť pro tento systém existuje netriviání periodické řešení $p(t)$ o trajektorii $\xi = \{p(t) : 0 \leq t \leq \omega,\ \omega > 0\}$. Označme dále symbolem $\frac{\partial f}{\partial x}$ Jacobiho matici funkce f a symbolem $\frac{\partial f^{[2]}}{\partial x}$ její druhou aditivní složenou matici. Potom jestliže lineární systém

$$y' = \frac{\partial f^{[2]}}{\partial x}(p(t))y$$

je asymptoticky stabilní, pak ξ je orbitálně asymptoticky stabilní s asymptotickou fází.

Důkaz. Uvažujme $x = p(t)$ netriviální ω-periodické řešení $x' = f(x)$. Prvky matice $\frac{\partial f}{\partial x}(p(t))$ jsou taktéž ω-periodické, navíc spojité funkce. Proto můžeme na lineární systém

$$y' = \frac{\partial f}{\partial x}(p(t))y \tag{2.13}$$

aplikovat Floquetovu větu (viz Apendix, s. 32), podle níž lze jeho fundamentální matici $Y(t)$ psát ve tvaru

$$Y(t) = P(t) \cdot \exp(Lt),$$

kde $P(t)$ je spojitá, ω-periodická $n \times n$ matice a L je maticí konstantní (obecně komplexní) týchž rozměrů. Z periodicity a spojitosti je zřejmé, že $P(t)$ na stabilitu systému (2.13) nemá vliv. Vše tedy závisí na $\exp(Lt)$ a jejích vlastních číslech (ve Floquetově teorii známých pod názvem *charakteristické multiplikátory*, [12, s. 77]). Ty jsou samozřejmě určeny vlastními hodnotami matice L vztahem $\sigma(\exp(L)) = \exp(\sigma(L))$, až na násobky $2\pi i$. Prvky z $\sigma(L)$, zvané *charakteristické exponenty*, budou předmětem našeho dalšího zkoumání.

Prvně si uvědomme, že funkce $p'(t)$ je netriviální ω-periodické řešení systému (2.13):

$$(p'(t))' = (x'(t))' = \frac{\partial f}{\partial x}(x(t))x'(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(p(t))p'(t).$$

Pro jistou počáteční podmínku p_0 ležící na trajektorii $p'(t)$ proto platí

$$\begin{aligned}
&p'(t) = P(t)\cdot\exp(Lt)\,p_0 = p'(t+\omega) = P(t+\omega)\cdot\exp[L(t+\omega)]\,p_0 = P(t)\cdot\exp[L(t+\omega)]\,p_0\\
&\Rightarrow\quad \exp(Lt)\,p_0 = \exp[L(t+\omega)]\,p_0\\
&\Rightarrow\quad \exp(L\omega)\,p_0 = p_0.
\end{aligned}$$

Čili $1 \in \sigma(\exp(L\omega))$, neboli $0 \pmod{2\pi i/\omega} \in \sigma(L)$. To jsme věděli už z poznámky pod Větou I.2, nicméně neuškodí zdůvodnění podat odlišným způsobem. Podle Věty I.2 nyní stačí jen dokázat, že zbylých $n-1$ charakteristických multiplikátorů leží uvnitř komplexního jednotkového kruhu, anebo ekvivalentně, že reálná část všech zbylých $n-1$ charakteristických exponentů je ostře menší než nula.

Uvažme nyní systém, jehož stabilitu předpokládáme:

$$y' = \frac{\partial f^{[2]}}{\partial x}(p(t))y.$$

Z postupu odvození (2.12) známe jeho fundamentální matici, totiž

$$Y^{(2)}(t) = (P(t)\cdot\exp(Lt))^{(2)} = P^{(2)}(t)\cdot(\exp(Lt))^{(2)} = P^{(2)}(t)\cdot\exp(L^{[2]}t),$$

využívaje vlastností složených matic (2.10) a (2.12).

Stejným zdůvodněním jako v první části důkazu, i zde leží případná stabilita na bedrech konstantní matice, tentokráte $L^{[2]}$. Díky $0 \pmod{2\pi i/\omega} \in \sigma(L)$ a tvaru spektra aditivní složené matice (2.11) víme, že všech $n-1$ zbývajících vlastních čísel L se vyskytuje rovněž ve spektru $L^{[2]}$. Protože z předpokladu věty platí $Y^{(2)}(t) \to 0$ pro $t \to \infty$, musí mít všechna vlastní čísla $L^{[2]}$ zápornou reálnou část, odkud jest platnost věty zaštítěna tvrzením Věty I.2. ∎

III Věta o SEIR modelu

SEIR model, který zde po celou dobu studujeme, zachovává neměnně početnou populaci. Proto je velikost libovolné přihrádky jednoduše vyjádřitelná pomocí zbylých, čehož jsme užili kupříkladu při analýze stability triviálního ekvilibria redukcí soustavy na pouhé 3 rovnice. Nyní provedeme totéž, avšak narozdíl od zmíněného příkladu, kde jsme vypustili výraz pro susceptibilní přihrádku S, zde budeme ignorovat uzdravené R. Zkoumaný systém je tvaru

$$\begin{aligned}
S' &= -\lambda I^p S^q + \mu - \mu S\\
E' &= \lambda I^p S^q - (\varepsilon+\mu)E\\
I' &= \varepsilon E - (\gamma+\mu)I,
\end{aligned}\tag{2.14}$$

s definičním oborem v podobě simplexu

$$\Gamma = \{(S, E, I) \in \mathbb{R}^3 : S \geq 0, E \geq 0, I \geq 0, S + E + I \leq 1\}.$$

Také nenechme sejít z mysli hodnoty parametrů, pro něž stabilitu rozebíráme:

$$0 < p < 1 \quad \vee \quad (p = 1 \ \wedge \ \sigma > 1), \qquad \text{kde} \ \ \sigma = \frac{\varepsilon\lambda}{(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)}. \tag{2.15}$$

Pro důkaz věty po níž nese tato část název se ukáže být velmi užitečným následující elementární lemma:

Lemma III.1. *Za podmínek (2.15) je jedinou ω-limitní množinou systému (2.14) obsaženou v $\partial\Gamma$ bod triviálního ekvilibria $(S, E, I) = (1, 0, 0)$.*

Důkaz. Řešení (2.14) jsou na vnitřku stěn Γ odpuzována směrem dovnitř Γ: tam, kde je jedna souřadnice nulová, to vyplývá z faktu, že kdykoli je právě jedna z veličin S, E, I rovná nule, její derivace je kladná. Pro trojúhelník, na němž $S + E + I = 1$ (včetně okrajů kromě bodu $(1, 0, 0)$), stačí posčítat rovnice z (2.14) pro zjištění klesavosti kvantity $S + E + I$. Zbývají tedy samotné části os: na E a I bez bodu $(0, 0, 0)$ zbylé dvě proměnné vždy vzrůstají a pro osu S platí $S' = \mu(1 - S)$, tedy $S \to 1$ pro $t \to \infty$. Bod $(1, 0, 0)$ je proto ω-limitní množina obsažená v $\partial\Gamma$. Nicméně, žádný bod zevnitř Γ nemůže mít ve své ω-limitní množině bod ležící na ose S zásluhou invariance ω-limitních množin. V případné ω-limitní množině by pak totiž ležel i bod triviálního ekvilibria $(1, 0, 0)$. To vzhledem k diskusi o jeho nestabilitě (s. 13) není možné. ■

Kromě tematického Lemmatu III.1 se neobejdeme bez dvou konkrétních znalostí z matematické analýzy:

Lemma III.2. *Buď $f \in C([a, b] \to \mathbb{R})$, splňující $D_+ f(t) < 0$, $\forall t \in [a, b)$. Pak $f(b) \leq f(a)$.*

Důkaz. Definujme množinu

$$M := \{t \in [a, b] : f(t) \leq f(a)\}$$

a její supremum

$$x_0 := \ \sup \ M \ \in \ [a, b].$$

Ze spojitosti f plyne $f(x_0) \leq f(a)$. Předpokládejme na chvíli $x_0 < b$. Víme $D_+ f(x_0) < 0$, a proto pro dosti malé $\delta > 0$ platí $f(x_0 + \delta) < f(x_0) \leq f(a)$. Tudíž $x_0 + \delta \in M$, což je spor a $x_0 = b$. ■

Lemma III.3. *Buďte $f \in C([0, \infty) \to \mathbb{R})$ a $g : [0, \infty) \to \mathbb{R}$ takové, že pro všechna $t \in (0, \infty)$ platí $f(t) \geq 0$, $D_+ f(t) \leq g(t) \cdot f(t)$ a integrál $\int_s^t g(u) du$ je konečný pro každé $0 \leq s < t$. Potom pro všechna $0 \leq s < t$ jest*

$$f(t) \leq f(s) \cdot \exp\left(\int_s^t g(u) du\right).$$

Důkaz. Zvolme libovolné pevné $s \geq 0$ a $t > s$. Dále definujme funkci

$$G^\delta(x) = \int_s^x g(u)\,du + \delta x, \qquad x \in [s,t],\ \delta > 0$$

Nejprve se věnujme případu $f(x) \neq 0$ všude v $[s,t]$. Z podmínky na pravostrannou derivaci f dostáváme pro všechna $x \in [s,t]$:

$$\frac{D_+ f(x)}{f(x)} \leq g(x),$$

$$D_+ \ln f(x) \leq g(x) < D_+ G^\delta(x),$$

$$D_+ (\ln f - G^\delta)(x) < 0,$$

odkud užitím Lemmatu III.2 plyne

$$\ln f(t) - G^\delta(t) \leq \ln f(s) - G^\delta(s) = \ln f(s),$$

$$f(t) \leq f(s) \cdot \exp\left(\int_s^t g(x) dx\right) \cdot \exp(\delta t),$$

pro každé $\delta > 0$. Limitním přechodem $\delta \to 0$ je tvrzení dokázáno pro $f(x) \neq 0$ všude v $[s,t]$.

Pokud existuje $x_0 \in [s,t]$ takové, že $f(x_0) = 0$, ukážeme $f(x) = 0\ \forall x \in [x_0, t]$. Pak je tvrzení opět v platnosti: $[s,t]$ lze díky spojitosti f zapsat jako

$$[s,y) \cup [y,t],\ s \leq y \leq t : f(x)\big|_{[s,y)} > 0\ \wedge\ f(x)\big|_{[y,t]} = 0.$$

Na $[s,y)$ platí tvrzení dle již dokázaného, na $[y,t]$ pak platí triviálně z nezápornosti f.

Důkaz veďme sporem: nechť existuje $x_1 \in (x_0, t],\ f(x_1) > 0$. Ze spojitosti f navíc můžeme bod x_1 volit tak, aby množina $\{x \in (x_0, x_1) : f(x) > 0\}$ byla souvislá. Definujme

$$x_{\min} := \inf\{x \in [x_0, x_1) : f(x) > 0\}.$$

Opět zásluhou spojitosti je $f(x_{\min}) = 0$. Z vlastnosti infima existuje posloupnost $\{y_n\}_{n=1}^\infty \subset \{x \in [x_0, x_1) : f(x) > 0\} : y_n \to x_{\min}$ pro $n \to \infty$. Vezměme $\epsilon > 0$ libovolné a označme

$$c := \sup_{x \in (x_0, x_1)} \left| \int_{x_0}^x g(t)\,dt \right|,$$

což je konečná hodnota z předpokladu lemmatu. Naposledy ze spojitosti f existuje $m \in \mathbb{N}$ tak, že $\forall n \geq m : 0 < f(y_n) < \epsilon \cdot \exp(-c)$. Neboť $f > 0$ na $[y_m, x_1]$, užitím již dokázaného jest

$$f(x_1) \leq f(y_m) \cdot \exp(c) < \epsilon.$$

Z libovolné volby $\epsilon > 0$ dostáváme $f(x_1) = 0$, tedy spor. ∎

Tímto jsou připraveny všechny prostředky pro vyřčení fundamentálního tvrzení:

Věta III.4 (o SEIR modelu)**.** *Existuje-li nekonstantní periodické řešení systému (2.14), je jeho trajektorie asymptoticky orbitálně stabilní s asymptotickou fází.*

Důkaz. Označme si vektor (S, E, I) jako x a pravou stranu soustavy (2.14) jako $f(x)$, čímž obdržíme systém $x' = f(x)$. Je-li $(S(t), E(t), I(t))$ jeho netriviální periodické řešení (což v průběhu celého důkazu budeme předpokládat!), pak z Věty II.3 nám pro ukázání tvrzení stačí ověřit asymptotickou stabilitu systému

$$y' = \frac{\partial f^{[2]}}{\partial x}(S(t), E(t), I(t))y, \tag{2.16}$$

a to také provedeme. Začněme výpočtem Jacobiho matice $\frac{\partial f}{\partial x}$, tj. zlinearizujme soustavu (2.14):

$$\frac{\partial f}{\partial x}(S, E, I) = \begin{pmatrix} -\lambda q I^p S^{q-1} - \mu & 0 & -\lambda p I^{p-1} S^q \\ \lambda q I^p S^{q-1} & -(\varepsilon + \mu) & \lambda p I^{p-1} S^q \\ 0 & \varepsilon & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix}. \tag{2.17}$$

Pro kalkulaci $\frac{\partial f^{[2]}}{\partial x}$ užijme Příklad II.2 (s. 18) z části o složených maticích. Získáváme tak konkrétní tvar systému (2.16):

$$\begin{pmatrix} X' \\ Y' \\ Z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(\lambda q I^p S^{q-1} + \varepsilon + 2\mu) & \lambda p I^{p-1} S^q & \lambda p I^{p-1} S^q \\ \varepsilon & -(\lambda q I^p S^{q-1} + \gamma + 2\mu) & 0 \\ 0 & \lambda q I^p S^{q-1} & -(\varepsilon + \gamma + 2\mu) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} X \\ Y \\ Z \end{pmatrix}.$$

Naším úkolem je ukázat jeho asymptotickou stabilitu. Za tím účelem si definujme následující funkci:

$$V(X, Y, Z, S, E, I) := \left\| \left(X, Y\frac{E}{I}, Z\frac{E}{I} \right) \right\|_*,$$

kde $\|\cdot\|_*$ je norma v $\mathbb{R}^3$ zadaná jako

$$\|(X, Y, Z)\|_* = \sup \{|X|, |Y| + |Z|\}.$$

Trajektorie γ periodického řešení $(S(t), E(t), I(t))$ zůstává podle Lemmatu III.1 po celou dobu v nenulové vzdálenosti od stěn simplexu Γ, pročež existují konstanty $c_1, c_2 > 0$, splňující

$$c_1 \|(X, Y, Z)\|_* \leq V(X, Y, Z, S, E, I) \leq c_2 \|(X, Y, Z)\|_* \tag{2.18}$$

pro všechna $(X, Y, Z) \in \mathbb{R}^3, (S, E, I) = (S(t), E(t), I(t)) \in \gamma$.

Nechť $(X(t), Y(t), Z(t))$ je nyní řešením soustavy (2.16). Podle něj si také V zaveďme jako funkci proměnné $t \geq 0$:

$$V(t) := V(X(t), Y(t), Z(t), S(t), E(t), I(t)) = \max \left\{ |X(t)|, \frac{E(t)}{I(t)} (|Y(t)| + |Z(t)|) \right\}.$$

Odhad (2.18) jinými slovy tvrdí, že $V(t)$ je spojitá a

$$V(t) \to 0, t \to \infty \iff (X(t), Y(t), Z(t)) \to 0, t \to \infty,$$

čili asymptotická stabilita systému (2.16) je ekvivalentní konvergenci $V(t)$ k nule pro čas jdoucí do nekonečna. Tuto charakterizující podmínku konečně dokážeme bez dalšího přenášení na jiný rovnocenný problém.

Absolutní hodnota diferencovatelné funkce f je sama jednostranně diferencovatelná (viz Apendix, s. 33, užito na $|f(x)| = \max\{f(x), -f(x)\}$). Odtud plyne jednostranná diferencovatelnost V a odhad její pravostranné derivace (viz tentýž bod v Apendixu), kterou budeme značit D_+:

$$D_+V(t) \le \max\left\{D_+\left|X(t)\right|, D_+\left[\frac{E}{I}\left(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|\right)\right]\right\}. \tag{2.19}$$

Užitím konkrétního tvaru soustavy (2.16) dostáváme

$$\begin{aligned} D_+\left|X(t)\right| &\le -(\lambda q I^p S^{q-1} + \varepsilon + 2\mu)\left|X(t)\right| + \lambda p I^{p-1} S^q(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|) \\ &= -(\lambda q I^p S^{q-1} + \varepsilon + 2\mu)\left|X(t)\right| + \frac{\lambda I^p S^q}{E}\left[\frac{E}{I}\left(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|\right)\right] \\ &\le \underbrace{\left(-\lambda q I^p S^{q-1} - \varepsilon - 2\mu + \frac{\lambda I^p S^q}{E}\right)}_{=:\, g_1(t)} V(t), \end{aligned} \tag{2.20}$$

a také

$$\begin{aligned} D_+\left|Y(t)\right| &\le \varepsilon\left|X(t)\right| - (\lambda q I^p S^{q-1} + \gamma + 2\mu)\left|Y(t)\right|, \\ D_+\left|Z(t)\right| &\le \lambda q I^p S^{q-1}\left|Y(t)\right| - (\varepsilon + \gamma + 2\mu)\left|Z(t)\right|, \end{aligned}$$

což implikuje

$$\begin{aligned} D_+\left[\frac{E}{I}\left(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|\right)\right] &= \left(\frac{E'}{E} - \frac{I'}{I}\right)\frac{E}{I}\left(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|\right) + \frac{E}{I}D_+(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|) \\ &\le \frac{\varepsilon E}{I}\left|X(t)\right| + \left(\frac{E'}{E} - \frac{I'}{I} - \gamma - 2\mu\right)\frac{E}{I}\left(\left|Y(t)\right| + \left|Z(t)\right|\right) \\ &\le \underbrace{\left(\frac{\varepsilon E}{I} + \frac{E'}{E} - \frac{I'}{I} - \gamma - 2\mu\right)}_{=:\, g_2(t)} V(t). \end{aligned} \tag{2.21}$$

Z úvahy vedoucí k (2.18) vyplývá spojitost funkcí $g_{1,2}(t)$. Díky tomu, vztahu (2.19) a odhadům (2.20) a (2.21) získáváme rozhodující nerovnost

$$D_+V(t) \le \max\{g_1(t), g_2(t)\} \cdot V(t). \tag{2.22}$$

Dále, neboť E a I jsou na γ omezeny konstantou větší než nula, smíme jimi vydělit druhou, resp. třetí rovnici soustavy (2.14) pro obdržení vztahů

$$\frac{\lambda I^p S^q}{E} = \frac{E'}{E} + \varepsilon + \mu,$$
$$\frac{\varepsilon E}{I} = \frac{I'}{I} + \gamma + \mu,$$

které umožňují přepsat deklarace funkcí $g_{1,2}(t)$ jako

$$g_1(t) = -\lambda q I^p S^{q-1} + \frac{E'}{E} - \mu \leq \frac{E'}{E} - \mu,$$
$$g_2(t) = \frac{E'}{E} - \mu.$$

Označíme-li nyní nejkratší délku periody řešení $(S(t), E(t), I(t))$ jako ω, obdržíme integrací $\max\{g_1(t), g_2(t)\}$ od 0 do ω:

$$\int_0^\omega \max\{g_1(t), g_2(t)\}\, dt \leq [\,\ln E(t)]_{t=0}^\omega - \mu\omega = -\mu\omega < 0. \tag{2.23}$$

Nakonec aplikací Lemmatu III.3 a odhadů (2.22) a (2.23) získáváme:

$$V(t + n\omega) \leq V(t) \cdot e^{-n\mu\omega} \qquad \forall t \in [0, \infty),\ n \in \mathbb{N},$$

odkud díky nabývání maxima spojité funkce na kompaktu

$$\max_{t \in [n\omega, (n+1)\omega]} V(t) \leq \max_{t \in [0,\omega]} V(t) \cdot e^{-n\mu\omega} \qquad \forall n \in \mathbb{N}.$$

To samozřejmě znamená $V(t) \to 0$ pro $t \to \infty$, což je ekvivalentní asymptotické stabilitě soustavy (2.16), jež dále implikuje orbitální stabilitu s asymptotickou fází systému (2.14). ■

IV Soutěživé systémy a završení

Poslední ingrediencí potřebnou pro důkaz globální stability endemického ekvilibria je pojem *soutěživých systémů*.

Definice IV.1. Buď $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ otevřená množina a $f \in C^1(\Omega \to \mathbb{R}^n)$. Řekneme, že autonomní systém (2.9) je soutěživý v Ω, exisuje-li diagonální matice $H \in \mathbb{R}^{n\times n}$, jejímiž diagonálními prvky jsou pouze čísla ± 1 a matice $H\frac{\partial f}{\partial x}H$ má nekladné všechny prvky mimo hlavní diagonálu pro každé $x \in \Omega$.

Příklad IV.2. Definice sama nedává ani návod, jak matici H najít, ani motivaci, jak si soutěživý systém představit. Proto se na jednoduchém příkladu podíváme, odkud je název odvozen. Mějme zadánu soustavu tří lineárních rovnic v $\mathbb{R}^3$:

$$\begin{aligned} x' &= 2x - y - 3z \\ y' &= -2x + y \\ z' &= -3x - 2y + z. \end{aligned} \tag{2.24}$$

Budeme-li na chvíli uvažovat pouze $x, y, z \geq 0$, mohli bychom o tomto systému mírně nematematicky říci, že jednotlivé funkce spolu bojují nebo si alespoň vzájemně nepomáhají v růstu. Každý zde bují sám za sebe a tedy pojem soutěživosti je velmi názorný. Volbou $H = \operatorname{diag}(1, 1, 1)$ obdržíme soutěživost z předešlé definice v $\mathbb{R}^3$.

Nakonec ještě zmiňme analogický pojem *kooperativních systémů*. Jejich definice se takřka shoduje se systémy soutěživými, jen nediagonální prvky matice $H\frac{\partial f}{\partial x}H$ musí býti nezáporné. ♣

Důležitou vlastností soutěživých systémů v $\mathbb{R}^3$ je tzv. *Poincaré-Bendixsonova* vlastnost. Tento fakt formulujeme jako větu, kterou však nebudeme dokazovat. Na vině je skutečnost, že měla-li být dokazována od základů, vystačila by na samostatnou práci. Pokud ovšem čtenáře soutěživé systémy zaujaly, může důkaz nalézt v článku [13, s. 1229], přičemž bude pravděpodobně navíc potřebovat znalosti z [14].

Věta IV.3. *Buď $\Omega \subseteq \mathbb{R}^3$ otevřená, konvexní množina. Předpokládejme, že autonomní systém (2.9) je soutěživý v Ω a Ψ je jeho neprázdná, kompaktní ω-limitní množina. Pokud Ψ neobsahuje stacionární body, je periodickou trajektorií.*

Zmínka o soutěživých systémech neslouží pouhému zpestření. Vynásobením Jacobiho matice (2.17) z obou stran maticí $H = \operatorname{diag}(-1, 1, -1)$ totiž získáme:

$$H \cdot \frac{\partial f}{\partial x}(S, E, I) \cdot H = \begin{pmatrix} -\lambda q I^p S^{q-1} - \mu & 0 & -\lambda p I^{p-1} S^q \\ -\lambda q I^p S^{q-1} & -(\varepsilon + \mu) & -\lambda p I^{p-1} S^q \\ 0 & -\varepsilon & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix},$$

a tedy systém (2.14) je soutěživý v simplexu Γ. Tento objev společně s Větou IV.3 nám umožní důkaz následujícího tvrzení:

Věta IV.4. *Každá kompaktní ω-limitní množina Ψ systému (2.14) ležící uvnitř Γ je buď periodickou trajektorií, nebo endemickým ekvilibriem.*

Důkaz. Označme bod endemického ekvilibria P. Předpokládejme, že Ψ neobsahuje P. Pak Ψ neobsahuje z jednoznačnosti endemického ekvilibria žádný stacionární bod (triviální stacionární bod neleží v Ψ). Podle Věty IV.3 je Ψ periodická trajektorie. Nechť tedy naopak $P \in \Psi$. Neboť v předchozích částech byla ověřena lokální asymptotická stabilita P, existuje uvnitř Γ jeho otevřené okolí U tak, že $\Psi \cap U = P$. Odtud nutně $\Psi = \{P\}$, protože všechna řešení, jež se jednou ocitnou v U, se limitně blíží jedinému bodu, a to P. ■

Tímto nastává chvíle, kdy vládneme všemi znalostmi potřebnými k důkazu globální stability endemického ekvilibria. Pro svou závažnost výsledek uveďme ve formě věty:

Věta o globální stabilitě endemického ekvilibria. *Endemické ekvilibrium P systému (2.14) při hodnotách parametrů (2.15) je asymptoticky stabilní na vnitřku simplexu Γ.*

Důkaz. Označme Π oblast stability bodu P. Z důvodu lokální asymptotické stability stacionárního bodu P je Π relativně otevřená množina vzhledem k Γ a navíc úplně invariantní. Chceme dokázat $\Pi = \operatorname{int}\,\Gamma$, čehož dosáhneme sporem: nechť $\Pi \subsetneq \operatorname{int}\,\Gamma$. Potom $\partial\Pi \cap \operatorname{int}\,\Gamma \neq \emptyset$. Tento průnik nazvěme Δ.

Řešicí operátor $\Lambda_t(S,E,I)$ autonomního systému (2.14) je na úplně invariantní Π homeomorfismem (spojitá inverze $\Lambda_{-t}(S,E,I)$). Neboť je také spojitý na celém Γ, lehce získáváme

$$\Lambda_t(\Pi) = \Pi \quad \Rightarrow \quad \Lambda_t(\overline{\Pi}) \subset \overline{\Pi} \quad \Rightarrow \quad \Lambda_t(\Delta) \subset \overline{\Pi},$$

pro všechny časy t. V první implikaci bylo užito elementární vlastnosti spojitých funkcí, o jejíž korektnosti se čtenář může přesvědčit v Apendixu, s. 34. Protože celý simplex Γ, a tedy také $\Gamma \setminus \Pi$, je pozitivně invariantní, obdržíme analogickou inkluzi

$$\Lambda_t(\Gamma \setminus \Pi) \subset \Gamma \setminus \Pi \quad \Rightarrow \quad \Lambda_t(\Delta) \subset \Gamma \setminus \Pi,$$

pro každý čas $t \geq 0$. Celkově vzato máme skrze $\overline{\Pi} \cap (\Gamma \setminus \Pi) = \Delta$ pozitivní invarianci Δ:

$$\Lambda_t(\Delta) \subset \Delta, \qquad \forall t \geq 0.$$

Množina $\overline{\Delta}$ proto obsahuje neprázdnou kompaktní ω-limitní množinu ζ, která musí ležet v int Γ důsledkem Lemmatu III.1 a diskuse o stabilitě triviálního ekvilibria (s. 13). Navíc $P \notin \overline{\Delta}$, pročež ζ neobsahuje žádné stacionární body. Podle Věty IV.4 je ζ periodickou trajektorií a dále z Věty III.4 dokonce orbitálně asymptoticky stabilní. Tím však docházíme ke sporu, neboť ζ je ω-limitní množinou jisté své otevřené nadmnožiny, jež má nevyhnutelně neprázdný průnik s Π. ∎

V kombinaci s důkazem Lemmatu III.3 se nakonec dovídáme, že každé řešení o počáteční podmínce v Γ (kromě osy S) se asymptoticky blíží stavu s pevným podílem nakažené populace. Povšimněme si vyloučení možnosti persistentních fluktuací, tedy různých více či méně periodických vln onemocnění následovaných chvilkovým zklidněním a podobně.

Námi uvedený výsledek je možno dále zobecnit. Teprve nedávno byl publikován článek [15], kde je dokázána globální stabilita endemického ekvilibria pro rychlost šíření nákazy ve tvaru součinu obecnějších funkcí proměnných S a I. Pozoruhodně i tehdy jsou závěry nezávislé na počtu susceptibilních jedinců, čehož my jsme byli svědky takřka absolutní nevázaností na parametru q členu $\lambda I^p S^q$.

Kapitola 3

Možné cesty pro zobecnění základních modelů

Námi studovaný model nespočet podstatných informací zcela zanedbal (stochastické mechanismy pro malé velikosti přihrádek), s jinými pro změnu nakládal ve velmi zjednodušené formě (exponenciální rozdělení délky nemoci). Ani motivační systém na konci první kapitoly nebyl v těchto ohledech o mnoho lepší. Podívejme se proto, kudy povede naše cesta, pokud bychom si přáli věrnější připodobnění reálnému světu.

První vylepšení spočívá ve zvětšení počtu přihrádek. U masivních epidemií lze kupříkladu předpokládat, že budou podniknuty kroky k oddělení podezřelých jedinců od zbytku populace prostřednictvím karantény (přihrádka Q), u najisto nakažených pak skrze umístění do izolace (přihrádka J). Ve výsledném modelu budeme samozřejmě brát v potaz nedokonalost separace. Netřeba dodávat, že takto zplozený šestidimenzionální systém $SEQIJR$ už nebude právě přátelský ve smyslu analyzovatelnosti.

U různých chorob se způsoby přenosu mohou značně lišit. Doposud uvedené modely by například nebyly aplikovatelné na epidemie malárie. Důvodem je nezbytnost přenašeče, v tomto případě komára. Člověk se stane nakaženým po jeho kousnutí a na druhou stranu, komár onemocní po pozření krve nakaženého člověka. Model dynamiky malárie beroucí toto v úvahu byl poprvé ustanoven britsko-indickým lékařem Sirem Ronaldem Rossem, který za něj roku 1902 obdržel Nobelovu cenu.

Podobné chování vykazují i pohlavně přenosné choroby. Zde namísto zavedení komárů upřednostníme rozdělení celé populace na muže a ženy, přičemž nemoc je zpravidla předávána mezi jedinci různých přihrádek. Dále, u venerických chorob není smysluplné předpokládat počet kontaktů úměrný velikosti populace. Reálnější by bylo uvažovat konstantní počet setkání za jednotku času. Navíc přenos nemůže proběhnout mezi libovolnými dvěma jedinci, je například nutno přihlédnout k různým stupňům „aktivity" v odlišných skupinách obyvatelstva. Proto je před samotnou postulací modelu záhodno provést zevrubný sociologický rozbor celé populace, jehož výsledky by měly být do modelu implementovány.

Po celou dobu našeho rozprávění jsme lpěli na exponenciálním rozdělení délek onemocnění. Tento způsob však není pro svou jednoduchost příliš blízký skutečnému průběhu většiny chorob, už kvůli možnosti nekonečně dlouze trvající nemoci. Reálnější by bylo operovat s onemocněním pevné délky. Třebaže první pohled napovídá jinak, situace se vůbec nezjednoduší. Ba právě naopak, neboť velikosti přihrádek budou závislé na velikosti jiných v jistém bodě v minulosti, obdržíme celkově systém diferenčně-diferenciálních rovnic, jehož analýza je sama o sobě výzvou. Situaci můžeme dovést ještě dále a zavést funkci $P(s)$, vyjadřující podíl infekčních jedinců nakažených s jednotek v minulosti, kteří jsou stále naživu a nakažliví. Zřejmě při exponenciálním rozdělení jest $P(s) = e^{-\kappa s}$ pro nějaké $\kappa > 0$, zatímco u nemoci konstantní délky máme $P(s) = 1$ pro $s \in [0, T]$, $P(s) = 0$ pro $s > T$, kde T je ona délka doby onemocnění.

Pro některá dlouhotrvající infekční onemocnění funguje rozdílná míra nakažlivosti v závislosti na době uplynulé od vlastního nakažení, tzv. *věk infekce*. Zářným příkladem budiž HIV/AIDS, kde infektivita HIV-pozitivních jedinců je velmi vysoká po krátkou dobu na počátku infekce, pak i několik let razantně snížená a nakonec opět vysoká před propuknutím plně rozvinutého AIDS. Modely beroucí tento jev v úvahu jsou v literatuře známy pod pojmem *age of infection models*. Vedou k soustavě integro-diferenciálních rovnic, jež díky své komplikovanosti stále nabízejí řadu otevřených problémů k vyřešení.

Velký prohřešek, jehož jsme se dopustili, je předpoklad homogenního promíchávání obyvatelstva. To nám umožňuje k simulaci užívat diferenciální rovnice, avšak pro malý počet infekčních jedinců na začátku epidemie se jedná o domněnku bez jakéhokoli ospravedlnění. Je markantní rozdíl, jestli jediný infekční člověk je studentem v ústavu, kde se denně mísí stovky lidí, anebo správcem majáku s potenciálem nakazit nanejvýše zbloudilé racky. Pro námi uvedené modely jsou obě situace totožné. Spásný klíč spočívá v zabudování vlivu náhody ve formě *stochastických modelů*. Protože však stejnorodé promíchávání je rozumnou aproximací pro větší počty lidí v každé přihrádce, můžeme oba principy spojit do *stochasticko-deterministických modelů*. Zde aplikujeme vliv náhody pro začátek epidemie s hrstkou nakažlivých a při překročení jistého počtu nemocných přepneme na deterministický náhled v podobě systému diferenciálních rovnic.

Apendix

La-Salleho princip invariance. *Buď $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ otevřená množina a $f \in C^1(\Omega \to \mathbb{R}^n)$. Uvažujme autonomní systém*

$$x' = f(x).$$

Nechť existuje zdola omezená funkce $V \in C^1(\Omega \to \mathbb{R})$ a číslo $l \in \mathbb{R}$ takové, že množina

$$\Omega_l = \{x \in \Omega : \dot{V}(x) \leq l\}$$

je omezená a navíc $\dot{V}(x) \leq 0 \ \ \forall x \in \Omega_l$. Označme $\Lambda_t(x)$ řešicí operátor daného systému a

$$S := \{x \in \Omega_l : \dot{V}(x) = 0\}$$
$$M := \{x \in S : \Lambda_t(x) \in S \ \ \forall t \in \mathbb{R}\}.$$

Potom ω-limitní množina $\omega(x)$ každého bodu $x \in \Omega_l$ leží v M, tj. $x(t) \to M$, $t \to \infty$.

Poznámka: Právě uvedená věta je optimalizovanou verzí znění uvedeného v [18]. Původně se u funkce V počítá s pozitivní definitností, kterýžto fakt ovšem není v důkazu nijak využit. Ospravedlnění zde předložené věty by v hrubých bodech vypadalo následovně: volme $x \in \Omega_l$ a $y \in \omega(x)$. Ω_l je pozitivně invariantní z nekladnosti $\dot{V}(x(t))$. $V(x(t))$ je nerostoucí v t a zdola omezená, proto existuje $\lim_{t\to\infty} V(x(t)) = c \in \mathbb{R}$. Dále se ukáže $V \equiv c$ na $\omega(x)$ a z invariance ω-limitních množin $\dot{V} \equiv 0$ na $\Lambda_t(y) \ \ \forall t \in \mathbb{R}$. Odtud $\Lambda_{\mathbb{R}}(y) \subset S$, neboli $y \in M$.

Dodatky k matici B**.** Nejprve ověříme platnost uvedeného tvaru. Začněme linearizací systému (2.8), přičemž v zápisu užívejme S namísto $(1 - E - I - R)$:

$$B = \begin{pmatrix} -q\lambda I^p S^{q-1} - (\varepsilon + \mu) & p\lambda I^{p-1} S^q - q\lambda I^p S^{q-1} & -q\lambda I^p S^{q-1} \\ \varepsilon & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Potřebujeme ukázat

$$q\lambda I^p S^{q-1} = \mu x, \qquad \lambda I^{p-1} S^q = \beta.$$

S využitím vztahů (2.3), (2.7) a definice (2.6) dostáváme:

$$\begin{aligned} q\lambda I^p S^{q-1} &= q\lambda I^p (1 - E - I - R)^{q-1} \\ &= q\lambda I \frac{(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)}{\varepsilon\lambda} \left(1 - \frac{I}{\Upsilon}\right)^{-q} (1 - E - I - R)^{q-1} \\ &= qI \frac{(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)}{\varepsilon} \left(1 - \frac{I}{\Upsilon}\right)^{-1} \\ &= \beta\Upsilon q \frac{I/\Upsilon}{1 - I/\Upsilon} = \mu x, \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
\lambda I^{p-1}S^q &= \lambda I^{p-1}(1-E-I-R)^q \\
&= \lambda \frac{(\gamma+\mu)(\varepsilon+\mu)}{\varepsilon\lambda}\left(1-\frac{I}{\Upsilon}\right)^{-q}(1-E-I-R)^q = \beta.
\end{aligned}
$$

Odtud tedy opravdu

$$
B = \begin{pmatrix} -(\mu x+\varepsilon+\mu) & \beta p-\mu x & -\mu x \\ \varepsilon & -(\gamma+\mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}
$$

Hodnotu $\det(B)$ vypočteme rozvojem B podle prvního sloupce.

$$
\begin{aligned}
\det(B) &= -(\mu x+\varepsilon+\mu)\mu(\gamma+\mu) - \varepsilon\left[\mu(\mu x-\beta p)+\gamma\mu x\right] \\
&= -\mu(\gamma+\mu)(\mu x+\varepsilon+\mu) - \mu\left[\varepsilon\mu x-(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)p\right] - \varepsilon\gamma\mu x \\
&= -\mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu) + \mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)p - \mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)x \\
&= \mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)(p-1-x).
\end{aligned}
$$

Jako poslední vyšetřeme znaménka koeficientů $g_{0,1,2}$ funkce

$$
H(x) = g_2(\mu x)^2 + g_1(\mu x) + g_0,
$$

víme-li zároveň

$$
H(x) = (\operatorname{Tr} B)\cdot M + \det(B),
$$

kde

$$
M = -(\gamma+2\mu)(\mu x+\varepsilon+\mu) - \mu(\gamma+\mu) + \varepsilon(\beta p-\mu x).
$$

K analýze užijeme hrubé síly. Prvně si přepišme $H(x)$ do tvaru bez $\operatorname{Tr} B$ a $\det(B)$:

$$
\begin{aligned}
H(x) = {} & (3\mu+\gamma+\varepsilon+\mu x)\left[(\gamma+2\mu)(\mu x+\varepsilon+\mu)+\mu(\gamma+\mu)-\varepsilon(\beta p-\mu x)\right] \\
& + \mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)(1-p+x).
\end{aligned}
$$

Odsud pozorujeme, že při $p \le 1$:

$$
g_2 = \gamma + 2\mu + \varepsilon > 0,
$$

$$
\begin{aligned}
g_1 &= (3\mu+\gamma+\varepsilon)(\gamma+2\mu+\varepsilon) + (\gamma+2\mu)(\varepsilon+\mu) + \mu(\gamma+\mu) - \varepsilon\beta p + (\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu) \\
&= (3\mu+\gamma+\varepsilon)(\gamma+2\mu+\varepsilon) + (\gamma+2\mu)(\varepsilon+\mu) + \mu(\gamma+\mu) + (\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)(1-p) > 0,
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
g_0 &= (3\mu+\gamma+\varepsilon)\left[(\gamma+2\mu)(\varepsilon+\mu)+\mu(\gamma+\mu)-\varepsilon\beta p\right] + \mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)(1-p) \\
&= (3\mu+\gamma+\varepsilon)\left[\mu(\varepsilon+\gamma+2\mu)+(\gamma+\mu)(\varepsilon+\mu)(1-p)\right] + \mu(\varepsilon+\mu)(\gamma+\mu)(1-p) > 0.
\end{aligned}
$$

■

Floquetova věta, [12, s. 76]. *Buď J interval obsahující nulu. Uvažujme lineární systém*

$$x'(t) = A(t)x(t),$$

$t \in J$ a $A \in C(J \to \mathbb{R}^{n\times n})$ je navíc ω-periodická pro jisté $\omega > 0$. Pak fundamentální matice $Y(t)$ tohoto systému při počátečním času $t_0 = 0$ má tvar

$$Y(t) = P(t) \cdot \exp(Lt),$$

kde $P(t)$ je ω-periodická, $P(0) = I$ a L je matice konstantní.

Lemma o jednostranné diferencovatelnosti. *Nechť reálné funkce f a g jsou pravostranně diferencovatelné na intervalu I. Pak funkce*

$$H(x) = \max\{f(x), g(x)\}, \qquad x \in I,$$

je také pravostranně diferencovatelná a platí

$$D_+H(x) \le \max\{D_+f(x), D_+g(x)\}, \qquad \forall x \in I.$$

Poznámka: Analogicky tvrzení samozřejmě platí při levostranné diferencovatelnosti f a g.

Důkaz. Volme $x \in I$. Pokud $f(x) \ne g(x)$, bez újmy na obecnosti předpokládejme $f(x) > g(x)$. Ze spojitosti funkcí f, g existuje $h_0 > 0$ takové, že $f > g$ na $(x, x + h_0)$. Za takové situace $D_+H(x) = D_+f(x) \le \max\{D_+f(x), D_+g(x)\}$ a věta platí.

Nechť naopak $f(x) = g(x)$. Zde ukážeme dokonce $D_+H(x) = \max\{D_+f(x), D_+g(x)\}$. Počítejme $D_+H(x)$ z definice:

$$\begin{aligned}
D_+H(x) &= \lim_{h\to 0_+} \frac{\max\{f(x+h), g(x+h)\} - \max\{f(x), g(x)\}}{h} \\
&= \lim_{h\to 0_+} \frac{\max\{f(x+h), g(x+h)\} - f(x)}{h} \\
&= \lim_{h\to 0_+} \frac{\max\{f(x+h) - f(x), g(x+h) - f(x)\}}{h} \\
&= \lim_{h\to 0_+} \frac{\max\{f(x+h) - f(x), g(x+h) - g(x)\}}{h} \\
&= \lim_{h\to 0_+} \max\left\{\frac{f(x+h) - f(x)}{h}, \frac{g(x+h) - g(x)}{h}\right\}.
\end{aligned}$$

Nyní máme na výběr ze 2 možností: zaprvé může existovat $h_0 > 0$ takové, že buď $f(x+h) \ge g(x+h)$, nebo $f(x+h) \le g(x+h)$ pro všechna $h \in (0, h_0)$. Potom v poslední rovnosti můžeme limitu vložit dovnitř složených závorek a tvrzení platí.

Druhou alternativou je, že existuje klesající posloupnost $\{c_n\} \subset (0, h_0)$ s limitou 0 taková, že $f(x+c_{2n}) = g(x+c_{2n})$ a $f(x+c_{2n-1}) \ne g(x+c_{2n-1})$ pro každé $n \in \mathbb{N}$. Zde budeme hotovi, podaří-li se ukázat rovnost $D_+f(x) = D_+g(x)$. Pak totiž poslední limita existuje, je jí právě hodnota $D_+f(x) = D_+g(x)$ a tvrzení platí.

Z existence $D_+f(x)$ a $D_+g(x)$ ovšem plyne:

$$D_+f(x) = \lim_{n\to\infty} \frac{f(x+c_{2n}) - f(x)}{c_{2n}} = \lim_{n\to\infty} \frac{g(x+c_{2n}) - g(x)}{c_{2n}} = D_+g(x).$$

■

Lemma o obrazu uzávěru. *Buďte X, Y metrické prostory, $A \subset X$, $B \subset Y$, $f : X \to Y$ spojitá. Pokud $f(A) \subset B$, pak $f(\overline{A}) \subset \overline{B}$.*

Důkaz. Vezměme libovolný bod $x \in \overline{A}$. Z definice uzávěru existuje posloupnost $\{x_n\} \subset A$ s limitou x (připouštíme i možnost konstantní posloupnosti). Neboť f je spojitá, plyne z Heineho podmínky

$$f(x_n) \to f(x) \quad \Rightarrow \quad f(\overline{A}) \subset \overline{B}.$$

■

Literatura

[1] F. Brauer, P. van den Driessche, J. Wu: *Mathematical Epidemiology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.

[2] F. Brauer, C. Castillo-Chávez: *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, Springer, New York, 2001.

[3] Václava Holubová a kol.: *Nový akademický slovník cizích slov A-Ž*, Academia, Praha, 2007.

[4] Michael Y. Li, James S. Muldowney: *Global stability for the SEIR model in epidemiology*, Mathematical Biosciences 125: 155-164 (1995).

[5] P. Lancaster, M. Tismenetsky: *The theory of matrices*, Academic Press, New York, 1985, s. 39.

[6] Wei-min Liu, Simon A. Levin, Yoh Iwasa: *Influence of nonlinear incidence rates upon the behavior of SIRS epidemiological models*, Journal of Mathematical Biology 23: 187-204 (1986).

[7] Wei-min Liu, Herbert W. Hethcote, Simon A. Levin: *Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates*, Journal of Mathematical Biology 25: 359-380 (1987).

[8] H. W. Hethcote, P. van den Driessche: *Some epidemiological models with nonlinear incidence*, Journal of Mathematical Biology 29: 271-287 (1991).

[9] James S. Muldowney: *Compound matrices and ordinary differential equations*, Rocky Mountain Journal of Mathematics 20: 857-872 (1990).

[10] S. Wiggins: *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, Springer, New York, 2003, s. 13-14, 110-111.

[11] Carmen Chicone: *Ordinary Differential Equations with Applications*, Springer, New York, 2006.

[12] Gerald Teschl: *Ordinary differential equations and Dynamical Systems*, 2009, `http://www.mat.univie.ac.at/~gerald/ftp/book-ode/index.html`.

[13] M. W. Hirsch: *Systems of differential equations that are competitive or cooperative. IV: Structural stability in three-dimensional systems*, SIAM J. Math. Anal. 21: 1225-1234 (1990).

[14] M. W. Hirsch: *Systems of differential equations that are competitive or cooperative. I: Limit sets*, SIAM J. Math. Anal 13: 167-179 (1982).

[15] Andrei Korobeinikov and Philip K. Maini: *Non-linear incidence and stability of infectious disease models*, Math Med Biol 22: 113-128 (2005).

[16] M. W. Hirsch, S. Smale: *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*, Academic Press, New York, 1974.

[17] M. Hochster, `http://www.math.lsa.umich.edu/~hochster/419/cxsim.html`, (2009).

[18] C. Grant, `http://www.math.byu.edu/~grant/courses/m634/f99/lec23.pdf`, (1999).