

Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Pavel Čížek

Řízení v epidemiologických modelech

Katedra matematické analýzy

Vedoucí bakalářské práce: Doc. RNDr. Jaroslav Milota, CSc.

Studijní program: Matematika, obecná matematika

2006

Děkuji panu docentu Jaroslavu Milotovi za odborné vedení práce, za trpělivost a za zapůjčení literatury.

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

V Praze dne

Pavel Čížek

Obsah

1	Biologické uvedení modelu	5
1.1	Úvod	5
1.2	Odvození modelu.	6
2	Matematické uvedení modelu	8
2.1	Matematický pohled na model	8
2.2	Zavedení očkování	9
3	Chování řešení soustavy	11
3.1	Základní vlastnosti	11
3.2	Využívané pojmy a tvrzení.	12
3.3	Situace se zavedeným očkováním	13
3.4	Situace bez očkování	15
3.5	Význam očkování	17
3.6	Jiné možnosti zavedení očkování	19
4	Minimalizace funkce M	21
4.1	Využívané věty	21
4.2	Existence minima.	21
4.3	Výpočet minima	22
4.4	Parametr ν jako funkce času.	23
	Literatura	25

Název práce: Řízení v epidemiologických modelech
Autor: Pavel Čížek
Katedra: Katedra matematické analýzy
Vedoucí bakalářské práce: Doc. RNDr. Jaroslav Milota, CSc.
e-mail vedoucího: milota@karlin.mff.cuni.cz

Abstrakt: V předložené práci studujeme model masově infekční mikroparazitické epidemie. Po odvození modelu, které vychází z biologických poznatků o studovaném typu epidemií, uvádíme jeho základní matematické vlastnosti. Zavedením očkování model transformujeme. Dále se zabýváme vlastnostmi řešení původního i transformovaného modelu a stabilitou stacionárních bodů. Porovnáváním výsledků pro model původní a model transformovaný studujeme, zda je očkování zavedeno správně. Uvádíme i jiné možnosti jeho zavedení. Následně se zabýváme cenou léčby a očkování. Hledáme finančně nejvýhodnější řešení otázky jak velkou část populace očkovat.

Klíčová slova: obyčejné diferenciální rovnice, stabilita řešení, epidemiologický model, optimální regulace

Title: Řízení v epidemiologických modelech
Author: Pavel Čížek
Department: Katedra matematické analýzy
Supervisor: Doc. RNDr. Jaroslav Milota, CSc.
Supervisor's e-mail adress: milota@karlin.mff.cuni.cz

Abstract: In the present work we study a model of a mass-action microparasitic epidemic. After the deduction of the model, which issues from biologic information about the studied type of epidemic, we mention basic mathematical characteristics. We transform the model by initiating a vaccination. Next we deal with characteristics of the solution of the original and transformed model and with the stability of stationary points. By comparing the results for the original and the transformed model we study if the vaccination was initiated properly. We adduce other possibilities of initiating of the vaccination. Consecutively we deal with a cost of the treatment and the vaccination. We search the financially most favorable answer to the question about the size of the population to be vaccinated.

Keywords: ordinary differential equations, stability of solution, epidemiologic model, optimal regulation

Kapitola 1

Biologické uvedení modelu

1.1 Úvod

Když lidé začali obdělávat půdu, pěstovat obilí a chovat dobytek, postupně obydlovali celou Zemi a ztratili predátory. Od té doby jsou jednou z největších hrozeb lidské populace infekční nemoci a přes rozvoj medicíny a vědy jsou aktuální hrozbou dodnes (HIV, Ebola, malárie, tuberkulóza, ptačí chřipka, ...).

Mnoho infekčních nemocí propukne v epidemii. Rozšíří se mnohem rychleji, než probíhá demografický vývoj (narození a přirozená smrt) hostitelské populace. Epidemie obvykle končí vyčerpáním jedinců, kteří se nemocí můžou nakazit. Toto vše se stane tak rychle, že demografický vývoj hostitelské populace lze v matematickém modelu zanedbat. Populaci, ve které toto zanedbáváme, nazýváme uzavřená.

Z historie uveďme například epidemii moru, nazývanou Černá smrt, která propukla ve čtrnáctém století a zabila čtvrtinu evropské populace, nebo epidemii chřipky v letech 1918 – 1919, která zabila 20 miliónů lidí z celého světa.

U některých nemocí, například HIV nebo nemoci dětského věku, je průběh pomalejší, takže demografický vývoj je dost rychlý na to, aby mohl mít vliv na průběh nemoci. Narození jedinci doplňují počet jedinců, kteří se mohou nemocí nakazit. Tyto nemoci se nazývají endemické a nebudeme se jimi zabývat.

Infekční nemoci způsobují parazité, kteří jsou přenášeni mezi hostiteli. Parazitem nazýváme organismus, který je závislý na jiném organismu, svém hostiteli, nebo v jeho těle přímo žije. Parazity dělíme na mikroparazity a makroparazity. Mezi mikroparazity patří především viry (HIV, chřipka) a bakterie (malárie, cholera), mezi makroparazity pak různé druhy červů, hlísti, tasemnice... V některých případech mají paraziti i přechodné hostitele, obvykle různé druhy zvířat, kteří slouží jako přenašeči nebo poskytují dočasně vhodné podmínky pro vývoj parazita. Mikroparazité se rozmnožují velkou rychlostí přímo v těle hostitele, naproti tomu makroparazité obvykle mají pohlavní a nepohlavní fázi života, každá probíhá v jiném hostitelském druhu. Zatímco mikroparazitů je v těle hostitele nespočetně mnoho, počet makroparazitů v těle hostitele není vysoký, naopak je obvykle velice nízký (př. tasemnice: v těle hostitele se vyskytují maximálně dva jedinci).

Z hlediska modelování je dělení infekčních nemocí na mikroparazitické a makroparazitické důležité. V případě mikroparazitických infekcí je totiž model jednodušší, protože nemusíme explicitně modelovat populaci parazitů, ale pouze její vliv na hostitelskou populaci. U makroparazitických infekcí musíme ještě modelovat situaci v samotné populaci parazitů v závislosti na jejich životním cyklu. Makroparazitickými infekcemi se zabývat nebudeme.

Průběh nemoci je obvykle následující: Jestliže se zdravý jedinec nakazí nemocí, infekce se v jeho těle nejprve nachází v tzv. inkubační fázi. Ještě není schopen infekci

šířit, ale již má nemoc ve svém těle. Ve chvíli, kdy je jedinec schopen nemoc šířit, inkubační fáze končí a nastává infekční fáze. Jedinec se v této fázi nazývá infekční. Ale stále se u jedince ještě nemusely objevit příznaky nemoci. To vede ke vzniku termínu latentní (skryté) fáze infekce, což je období, kdy je již jedinec nemocí nakažený, ale ještě nejsou zřetelné příznaky. Latentní fáze by neměla být zaměňována s fází inkubační. Během inkubační fáze se nemoc v těle jedince vyvíjí a jedinec, ještě není infekční. Existují i takové nemoci (ale není jich mnoho), u kterých se již v inkubační fázi objevují příznaky nemoci, u těchto nemocí je inkubační fáze delší než fáze latentní. Obvyklejší je ale situace, kdy jedinec začne být infekční (inkubační fáze končí), ale příznaky se ještě neobjevují (latentní fáze stále trvá). Tedy latentní fáze je delší než fáze inkubační. V tomto případě, je samozřejmě velice obtížné zjistit, že je jedinec infekční, a proto obvykle dochází k tomu, že se infekční jedinec pohybuje mezi zdravými jedinci, čímž se výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že infekci rozšíří.

Infekce, ve které je inkubační fáze zanedbatelně krátká, se nazývá masová, tomuto typu infekce se budeme věnovat.

1.2 Odvození modelu

Budeme modelovat masově infekční mikroparazitickou epidemii v uzavřené populaci. Následující model byl přednesen a studován skotskými matematiky W. O. Kermackem a A. G. McKendrickem v letech 1927 – 1939 (viz [1]).

Jak jsme výše uvedli, věnujeme se pouze situaci v hostitelské populaci. Předpokládáme, že jedinci populace nejsou izolovaní, ale tvoří jednotnou společnost, ve které dochází k bližšímu kontaktu a tedy i možnosti přenesení infekce. Všichni jedinci jsou okamžitě po nakažení nemocí stejně infekční. Jedince hostitelské populace rozdělíme na sensitivní, infekční a imunní. Počty jedinců v jednotlivých skupinách závisí na času, dostaneme tedy tři funkce času, které označíme písmeny S (susceptible), I (infective) a R (recovered). Sensitivní jsou jedinci, kteří se mohou nemocí nakazit. Okamžitě po nakažení se stávají infekčními, což jsou jedinci, kteří mohou nemoc šířit. Inkubační fáze je zanedbatelně krátká. Jedinci přecházejí z infekčního do imunního stavu smrtí nebo uzdravením. Jestliže tedy jedinec nemoc přežije, nemůže se již znovu nakazit a stává se trvale imunní. Takže jestliže je jedinec nemocí nakažen, již se nikdy nestane sensitivní. Schématicky je to znázorněno následovně:



To nás vede k epidemiologickému modelu:

$$\dot{S} = -\sigma SI$$

$$\dot{I} = \sigma SI - \rho I$$

$$\dot{R} = \rho I$$

Jestliže jsou všechny demografické vývoje zanedbány a jedinci se nikdy nemůžou navrátit do sensitivního stavu, počet jedinců v tomto stavu se mění pouze infikováním. Změna počtu jedinců v senzitivním stavu je přímo úměrná součinu počtu senzitivních a infekčních jedinců. Pokud by např. na počátku byl jeden jedinec v infekčním stavu a parametr σ by byl roven 0.1, pak by tento infekční jedinec nakazil 10% zdravé populace. Tedy časová změna počtu senzitivních jedinců je dána součinem $-\sigma SI$. Jedinci v senzitivním stavu ubývají, proto je přidáno záporné znaménko.

Tato úvaha mimo jiné ukazuje, že se model hodí spíše pro menší populace. Ve velké populaci je velice nepravděpodobné, aby jeden jedinec nakazil 10% populace.

Výraz σSI nazýváme rychlost růstu infekce a výraz ρI nazýváme rychlost odchodu infekce. Pojmenování plynou z druhé rovnice soustavy, infekčních jedinců přibývá rychlostí růstu infekce a zároveň ubývá rychlostí odchodu infekce. Počet imunních jedinců se mění pouze rychlostí odchodu infekce.

Parametr σ udává rychlost, jakou se průměrný jedinec nakazí a stane se infekčním, je to tedy rychlost růstu infekce vztažená na jednoho obyvatele. Parametr ρ udává rychlost, jakou průměrný jedinec opouští infekční stav, je to tedy rychlost odchodu infekce vztažená na jednoho obyvatele.

Kapitola 2

Matematické uvedení modelu

2.1 Matematický pohled na model

Náš epidemiologický model je soustava obyčejných diferenciálních rovnic prvního řádu:

$$\dot{S} = -\sigma SI$$

$$\dot{I} = \sigma SI - \rho I$$

$$\dot{R} = \rho I$$

Funkce $S(t)$ dává počet sensitivních jedinců v čase t , tedy počet jedinců, kteří se mohou nemocí nakazit, požadujeme, aby S byla nezáporná funkce.

Funkce $I(t)$ dává počet infekčních jedinců v čase t , tedy počet jedinců, kteří nemoc šíří. Opět požadujeme, aby funkce I byla nezáporná.

Funkce $R(t)$ dává počet jedinců v čase t , kteří již jsou vůči nemoci imunní, buď proto, že jsou mrtví, nebo proto, že nemoc přežili a již nejsou infekční. Pro funkci R tedy také požadujeme, aby byla nezáporná.

Konstantní parametry $\sigma > 0$ a $\rho > 0$ jsou zadané podle konkrétní epidemie.

Dále máme zadán počáteční čas t_0 , který pro jednoduchost položíme rovný nule, a počáteční podmínky $S(0) = S_0$ a $I(0) = I_0$.

Pohybujeme se v uzavřené populaci, takže pro libovolný čas $t \geq 0$ platí:

$$S(t) + I(t) + R(t) = \text{Konst.}$$

Kde *Konst.* je zadaná konečná konstanta udávající celkový počet jedinců v populaci.

Z uzavřenosti populace plyne, že z počátečních podmínek S_0 a I_0 lze přímo určit počáteční podmínku $R(0) = R_0$, neboť $R_0 = \text{Konst.} - S_0 - I_0$. Protože jedinci, kteří se od počátečního času nacházejí ve stavu R nejsou pro náš problém zajímaví, neboť se již nemůžou stát infekčními ani sensitivními, je přirozené volit $R_0 = 0$.

2.2 Zavedení očkování

Chceme zavést očkování, které by převádělo jedince ze sensitivního stavu do stavu odolného, aniž by se stali infekčními. To samozřejmě vede ke snížení počtu jedinců, kteří se mohou stát infekčními, což je smysl očkování. Zavedeme následující parametry:

ν – udává jaká část populace je očkována, tedy $\nu \in [0,1]$

μ – udává pravděpodobnost úspěšnosti očkování, a proto $\mu \in [0,1]$. Ovšem očkování, kde je nulová pravděpodobnost úspěchu, zjevně nemá smysl, z tohoto důvodu budeme uvažovat $\mu \in (0,1]$.

Náš epidemiologický model se zavedením těchto parametrů transformuje na:

$$\dot{S} = -\nu\mu S - \sigma(1-\nu\mu)SI$$

$$\dot{I} = \sigma(1-\nu\mu)SI - \rho I$$

$$\dot{R} = \nu\mu S + \rho I$$

Rychlost růstu infekce se sníží o počet úspěšně očkovaných jedinců. Tito jedinci přechází ze sensitivního stavu do stavu imunního. Změna rychlosti růstu infekce se projeví v první a druhé rovnici soustavy, přechod úspěšně očkovaných jedinců do odolného stavu se projeví v první a třetí rovnici.

Parametry μ a ν se v rovnicích soustavy vyskytují pouze v součinu $\nu\mu$ z matematického hlediska by tedy bylo možné tento součin nahradit jedním parametrem. Nás ovšem bude především zajímat, jak se soustava chová v závislosti na tom, jaká část populace je očkována, tedy v závislosti na parametru ν . Předpokládáme, že pro konkrétní nemoc existuje očkování, jehož úspěšnost je pevně dána a nelze ji ovlivnit, proto je parametr μ neměnný. Naopak předpokládáme, že lze ovlivnit, jaká část populace je očkována. Parametr ν lze pro konkrétní nemoc měnit. Bude nás zajímat, jaký vliv má změna tohoto parametru na náš model. Proto zachováme soustavu v uvedeném tvaru.

1) Budeme studovat chování řešení soustavy pro $t \rightarrow \infty$ v závislosti na parametru ν a počátečních podmínkách S_0 a I_0 . Nalezneme stacionární body a budeme se dívat na jejich vlastnosti.

2) Zavedeme výraz M , který udává cenu léčby a očkování populace v konečném čase T :

$$M = \int_0^T [\alpha\nu S(t) + \beta I(t)] dt$$

Kde α je kladný parametr udávající cenu očkování jednoho jedince a β je kladný parametr udávající cenu léčby jednoho jedince. Situaci sledujeme od počátečního času $t = 0$ do času T , kde samozřejmě uvažujeme $0 < T$.

Budeme hledat minimum M , jakožto funkce proměnné ν . Ovšem funkce $S(t)$ a $I(t)$ také závisí na ν , neboť jsou řešením soustavy obyčejných diferenciálních rovnic s parametrem ν . Hledáme tedy minimum funkce:

$$M(\nu) = \int_0^T [\alpha \nu S(\nu, t) + \beta I(\nu, t)] dt \quad \nu \in [0, 1]$$

Kapitola 3

Chování řešení soustavy

3.1 Základní vlastnosti

Počáteční hodnotu funkce S označíme symbolem S_0 a počáteční stav funkce I symbolem I_0 . Zkoumáme chování řešení pro $t \rightarrow \infty$ v závislosti na konstantách S_0 a I_0 a konstantním parametru ν , kde $\nu \in [0,1]$.

Chování řešení soustavy budeme vyšetřovat ve fázové rovině o souřadnicových osách S a I , chování funkce R nebudeme podrobně vyšetřovat, protože snadno vyplývá z uzavřenosti populace. Máme soustavu:

$$\dot{S} = -[\nu\mu + \sigma(1-\nu\mu)I]S$$

$$\dot{I} = [\sigma(1-\nu\mu)S - \rho]I$$

Jak již bylo výše uvedeno, požadujeme, aby funkce S a I byly nezáporné, proto nás budou zajímat pouze počáteční podmínky z I. kvadrantu fázové roviny. I. kvadrant uvažujeme bez souřadnicových os, protože počáteční stav $S_0 = 0$ nebo $I_0 = 0$ není z biologického hlediska zajímavý. V prvním případě jsou všichni jedinci infekční, není koho očkovat a jedinci se pouze přesouvají do stavu R . V druhém případě není žádný jedinec infekční, a proto nemoc v populaci není vůbec rozšířena.

Nejprve ukážeme, že I. kvadrant je invariantem, tedy že pokud se řešení soustavy v počátečním stavu nachází v prvním kvadrantu, již jej nemůže opustit.

Neboť pravé strany v rovnicích soustavy jsou polynomy druhého stupně proměnných S a I , splňují předpoklady věty o jednoznačnosti. Pro počáteční podmínku $S_0 = 0$ a $I_0 > 0$ máme řešení $S(t) = 0$ a $I(t) = I_0 e^{-\rho t}$. Trajektorie řešení ve fázové rovině leží na ose I . Obdobně dostaneme, že pro počáteční podmínku $S_0 > 0$ a $I_0 = 0$ trajektorie řešení leží na ose S . Z věty o jednoznačnosti plyne, že pro libovolné počáteční podmínky $S_0 > 0$ a $I_0 > 0$ řešení v konečném čase neprotne souřadnicové osy.

Protože funkce S a I neopustí v konečném čase I. kvadrant, populace je uzavřená a pravé strany soustavy jsou hladké pro všechna $t > 0$, bude řešení soustavy omezené a bude existovat na celém intervalu $[0, \infty)$.

Právě jsme dokázali, že pro kladné počáteční podmínky S_0 a I_0 , jsou funkce S , I a R skutečně nezáporné na intervalu $[0, \infty)$, jak jsme v úvodu požadovali.

3.2 Využívané pojmy a tvrzení

Definujme několik pojmů (viz [2]), které budeme dále využívat (norma $\| \cdot \|$ značí obvyklou euklidovskou normu v \mathbf{R}^n):

Uvažujme soustavu $\dot{x} = f(x)$, kde f splňuje předpoklady věty o jednoznačnosti a existenci řešení.

Bod x_0 nazveme *stacionární bod soustavy*, jestliže platí $f(x_0) = 0$.

Nechť N je podmnožina \mathbf{R}^n a necht' $\varphi(t; t_0, y_0)$ je řešení uvažované soustavy s počáteční podmínkou $x(t_0) = y_0$. Stacionární bod x_0 nazveme *stabilní* vzhledem k množině N , jestliže platí:

$$\forall \varepsilon > 0 \exists \delta > 0 \forall t_0 \geq 0 \forall y_0 \in N : \|y_0 - x_0\| < \delta \Rightarrow \\ \forall t \geq t_0 : \|\varphi(t; t_0, y_0) - x_0\| < \varepsilon$$

Stacionární bod x_0 nazveme *asymptoticky stabilní* vzhledem k množině N , jestliže je stabilní vzhledem k množině N a dále platí:

$$\forall t_0 \geq 0 \exists \lambda > 0 : \forall y_0 \in N : \|y_0 - x_0\| < \lambda \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t; t_0, y_0) = x_0$$

Dále uvedme jedno tvrzení, které budeme využívat:

Tvrzení o limitě derivace:

Nechť $\dot{x} = f(x)$ je soustava n obyčejných diferenciálních rovnic, kde $n \in \mathbf{N}$ a $n < \infty$. Funkce f je spojitá. Necht' $x(t)$ je řešení této soustavy, pro které platí $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = a$, kde $\|a\|$ je konečné číslo. Pak platí $f(a) = 0$, tedy řešení konverguje ke stacionárnímu bodu soustavy.

Důkaz: Na počátek důkazu si uvědomme, že z platnosti $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = a$ a spojitosti funkce f plyne:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} f(x(t)) = f(a)$$

Takto je dokázána existence a konečnost limity derivace funkce x . Dále z dokázané rovnosti plyne, že k důkaz tvrzení stačí vyšetřovat derivaci funkce x .

Řešení $x(t)$ je funkce z \mathbf{R} do \mathbf{R}^n , tedy $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$. Limita v dokazovaném tvrzení platí po složkách, proto pro všechna $i \in \{1, \dots, n\}$ platí $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = a_i$, kde $x_i(t)$ je spojitě derivovatelná funkce z \mathbf{R} do \mathbf{R} . Naším cílem je dokázat $\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_i(t) = 0$ pro všechna $i \in \{1, \dots, n\}$.

Postupujme sporem:

Nechť pro nějaké $i \in \{1, \dots, n\}$ platí $\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{x}_i(t) = L$, kde $L \neq 0$. Bez újmy na obecnosti můžeme předpokládat $L > 0$. Tedy existuje čas t_0 tak, že pro všechna $t \geq t_0$ je $\dot{x}_i(t) \geq \frac{L}{2} > 0$.

Vezměme libovolné $\tau > 0$. Funkce $x_i(t)$ je spojitá a derivovatelná na omezeném intervalu $[t_0, t_0 + \tau]$, a proto lze použít Lagrangeovu větu o střední hodnotě (viz [3]). Dostaneme bod $\zeta_\tau \in [t_0, t_0 + \tau]$, pro který platí:

$$x_i(t_0 + \tau) - x_i(t_0) = \dot{x}_i(\zeta_\tau)(t_0 + \tau - t_0) = \dot{x}_i(\zeta_\tau)\tau$$

Tento bod je ale závislý na délce intervalu $[t_0, t_0 + \tau]$, tedy na τ , což je vyjádřeno indexem. Této závislosti se zbavíme následujícím odhadem:

$$x_i(t_0 + \tau) = x_i(t_0) + \dot{x}_i(\zeta_\tau)\tau \geq x_i(t_0) + \frac{L\tau}{2}$$

Provedeme-li limitní přechod $\tau \rightarrow \infty$, dostaneme:

$$\lim_{\tau \rightarrow \infty} x_i(t_0 + \tau) \geq \infty$$

Z čehož plyne:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = \infty$$

Což je spor a důkaz je hotov.

3.3 Situace se zavedeným očkováním

Podívejme se nejprve na situaci se zavedeným očkováním, tedy na situaci $\nu \neq 0$.

Stacionárním bodem soustavy je bod $(0,0)$ a jestliže platí $\nu \neq 1$ nebo $\mu \neq 1$, tak i bod $\left(\frac{\rho}{\sigma(1-\nu\mu)}, -\frac{\nu\mu}{\sigma(1-\nu\mu)} \right)$. Protože funkce S a I jsou nezáporné na intervalu $[0, \infty)$ a parametry ν a μ jsou kladné, druhý nulový bod pro nás není zajímavý.

Máme pouze jeden stacionární bod soustavy a to bod $(0,0)$.

Z první rovnice soustavy plyne, že $\forall t \geq 0$ platí $\dot{S} \leq 0$, a proto je funkce S nerostoucí, přičemž situace $\dot{S} = 0$ nastane právě tehdy, když je $S = 0$. Tato situace, jak plyne z věty o jednoznačnosti a jak jsme již výše uvedli, může nastat jen v limitním případě $t \rightarrow \infty$. Dostáváme, že funkce S je klesající na intervalu $[0, \infty)$.

Máme-li libovolný počáteční stav (S_0, I_0) , pak graf řešení ve fázové rovině bude zprava ohraničen přímkou $S = S_0$.

Z druhé rovnice soustavy vyplývá, že $0 < \dot{I}$ právě tehdy, když $\rho < \sigma(1 - \nu\mu)S$. Tedy funkce $I(t)$ je rostoucí na takovém intervalu, na kterém platí $\rho < \sigma(1 - \nu\mu)S(t)$. Jestliže $\nu = \mu = 1$, pak je vzhledem k tomu, že $\rho > 0$, funkce I klesající. Nechť platí $\nu \neq 1$ nebo $\mu \neq 1$ a dále nechť platí $\frac{\rho}{\sigma(1 - \nu\mu)} < S_0$, pak bude funkce I rostoucí až do času t_1 , ve kterém nastane $\rho = \sigma(1 - \nu\mu)S(t_1)$. Jestliže bude čas t_1 konečný, bude zde maximum funkce I . Dále pro všechna $t > t_1$ bude již funkce I klesající, což plyne z toho, že funkce S je klesající. Otázce konečnosti času t_1 se budeme věnovat níže.

Označíme-li $I_{\max} = I(t_1)$, bude tato hodnota jistě konečná, jak plyne z uzavřenosti populace. Z předešlých úvah a z nezápornosti funkcí S a I plyne, že graf řešení ve fázové rovině neopustí obdélník ohraničený přímkami (stále uvažujeme S_0 kladné) $S = 0$, $I = 0$, $S = S_0$ a $I = I_{\max}$.

Funkce S je omezená a klesající na intervalu $[0, \infty)$, následující limita proto existuje a je konečná (označíme ji S_{\min}):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_{\min}$$

Funkce I je rovněž omezená. Jestliže je čas t_1 konečný, je funkce I na intervalu (t_1, ∞) klesající. Jestliže čas t_1 není konečný, je funkce I rostoucí na intervalu $[0, \infty)$.

Nezávisle na konečnosti času t_1 následující limita existuje a je konečná (označme ji I_1):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_1$$

Protože pravé strany naší soustavy jsou polynomy proměnných S a I druhého stupně, jsou spojitě a můžeme použít Tvzení o limitě derivace. Dostaneme, že pro $t \rightarrow \infty$ konverguje řešení ke stacionárnímu bodu soustavy, tedy k bodu $(0,0)$, z čehož okamžitě plyne $S_{\min} = 0$, $I_1 = 0$ a také konečnost času t_1 .

Podívejme se ještě na stabilitu stacionárního bodu $(0,0)$:

Nechť máme libovolné $\varepsilon > 0$. Za množinu N volíme I. kvadrant, včetně souřadnicových os.

Jestliže platí $\nu = \mu = 1$ jsou funkce S a I pro libovolné počáteční podmínky z množiny N klesající na intervalu $[0, \infty)$ a stacionární bod $(0,0)$ je zřejmě stabilní vzhledem k množině N (stačí volit $\delta = \varepsilon$).

Jestliže platí $\nu \neq 1$ nebo $\mu \neq 1$, je pro $\frac{\rho}{\sigma(1-\nu\mu)} < S_0$ funkce I na konečném časovém intervalu $[0, t_1]$ rostoucí, proto volíme $\delta = \min\left\{\varepsilon; \frac{\rho}{\sigma(1-\nu\mu)}\right\}$. Pak jsou funkce S a I pro libovolné počáteční podmínky $(S_0, I_0) \in N$ a $\|(S_0, I_0)\| < \delta$ klesající, a proto je stacionární bod $(0,0)$ i v tomto případě stabilní vzhledem k množině N .

Z předešlých úvah o konečnosti limit plyne, že je stacionární bod $(0,0)$ asymptoticky stabilní vzhledem k množině N .

Neboť funkce S a I jsou definované na celém intervalu $[0, \infty)$, je zde definována i funkce R , což plyne z uzavřenosti populace. Ze vztahu pro \dot{R} plyne, že funkce R je rostoucí na intervalu $[0, \infty)$. Protože počáteční podmínka pro funkci R je nulová, je tato funkce na intervalu $[0, \infty)$ nezáporná. Neboť pro libovolný čas $t \geq 0$ platí:

$$S(t) + I(t) + R(t) = \text{Konst.}$$

Dostáváme :

$$S(t) + I(t) = \text{Konst.} - R(t) \leq \text{Konst.} - R_0 = \text{Konst.}$$

Takto získáváme ještě přesnější množinu ve fázové rovině, kterou řešení neopustí. Je to trojúhelník ohraničený přímkami $S = 0$, $I = 0$ a $S + I = \text{Konst.}$

3.4 Situace bez očkování

Nyní se podívejme na situaci $\nu = 0$, tedy situaci, kdy není zavedeno žádné očkování.

Naše soustava má na tvar:

$$\dot{S} = -\sigma SI$$

$$\dot{I} = [\sigma S - \rho]I$$

Stacionárními body jsou všechny body přímky $I_0 = 0$. Nás ovšem zajímá pouze polopřímka $I_0 = 0$, $S_0 \geq 0$.

Podobně jako v předchozím případě dostáváme, že je funkce S klesající na intervalu $[0, \infty)$ a že následující limita je konečná:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_{\min}$$

Jestliže platí $S_0 < \frac{\rho}{\sigma}$, pak ze stejných úvah jako pro $\nu \neq 0$ plyne, že funkce S a I jsou klesající na intervalu $[0, \infty)$.

Nastane-li $S_0 = \frac{\rho}{\sigma}$, pak pro libovolné $t > 0$ je již $S < \frac{\rho}{\sigma}$, protože funkce S je klesající, a proto je funkce I také klesající na intervalu $[0, \infty)$.

Nastane-li poslední možnost, $S_0 > \frac{\rho}{\sigma}$, funkce $I(t)$ je rostoucí dokud nenastane situace $S(t) = \frac{\rho}{\sigma}$, zde nabývá svého maxima, které je konečné, jak plyne z uzavřenosti populace. Nechť tato situace nastane v čase t_1 .

Obdobně jako pro případ $\nu \neq 0$ použitím Tvzení o limitě derivace dostáváme, že řešení soustavy se dostane do bodu $(S_{\min}, 0)$ pro nějaké konečné $S_{\min} \geq 0$ a tedy, že je čas t_1 konečný a funkce I je pro všechna $t \geq t_1$ klesající.

Takto získáváme $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_{\min}$ a $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$.

Z předešlých úvah plyne, že jestliže je $S > \frac{\rho}{\sigma}$, je funkce I rostoucí na intervalu $[0, t_1]$ a proto se na tomto intervalu nemůže dostat do nuly, takže platí $S_{\min} \leq \frac{\rho}{\sigma}$.

V situaci $S(t) = \frac{\rho}{\sigma}$ nabývá funkce $I(t)$ svého maxima, které je kladné (stále bereme $I_0 > 0$). Situace, že by se řešení z tohoto stavu dostalo v nějakém (i neomezeném) časovém intervalu do bodu $(\frac{\rho}{\sigma}, 0)$, nemůže nastat, protože by funkce S musela být na tomto časovém intervalu konstantní, což vzhledem k první rovnici soustavy a protože I je kladná funkce vede ke sporu. Proto platí $S_{\min} < \frac{\rho}{\sigma}$.

Vydělíme-li druhou rovnici první rovnicí, dostáváme závislost I na S :

$$\frac{dI}{dS} = \frac{\rho - \sigma S}{\sigma S}$$

Což je rovnice se separovanými proměnnými, jejíž řešení je:

$$I(S) = \frac{\rho}{\sigma} \log(S) - S + c$$

Pro $S \rightarrow 0$ dostáváme $I(S) \rightarrow -\infty$, v tomto případě pro libovolnou konstantu c bude funkce $I(S)$ na nějakém intervalu záporná. Z této úvahy dostáváme $0 < S_{\min}$.

Dospěli jsme k závěru, že pro $t \rightarrow \infty$ se řešení naší soustavy dostane do bodu $(S_{\min}, 0)$, kde $S_{\min} \in \left(0, \frac{\rho}{\sigma}\right)$. Spočítejme ještě číslo S_{\min} .

Počáteční podmínky dávají rovnost $I(S_0) = I_0$, ze které určíme konstantu c :

$$I_0 = \frac{\rho}{\sigma} \log(S_0) - S_0 + c$$

$$c = S_0 - \frac{\rho}{\sigma} \log(S_0) + I_0$$

Takže z rovnosti $I(S_{\min}) = 0$ plyne, že číslo S_{\min} je řešením rovnice:

$$0 = \frac{\rho}{\sigma} \log(S_{\min}) - S_{\min} + S_0 - \frac{\rho}{\sigma} \log(S_0) + I_0$$

$$\frac{\rho}{\sigma} \log\left(\frac{S_0}{S_{\min}}\right) + S_{\min} = I_0 + S_0$$

Dostáváme implicitní vyjádření čísla S_{\min} , explicitního vyjádření v obecném případě nelze dosáhnout.

3.5 Význam očkování

Shrnutím výsledků dostáváme, že pro $\nu \neq 0$ se řešení soustavy pro $t \rightarrow \infty$ dostane do bodu $(0,0)$ a pro $\nu = 0$ se řešení dostane do bodu $(S_{\min}, 0)$, kde $S_{\min} \in \left(0, \frac{\rho}{\sigma}\right)$.

Bez bližšího porovnání výsledků lze nabýt dojmu, že v případě $\nu = 0$, kdy nezavádíme žádné očkování, dosáhneme lepšího výsledku, než v případě, kdy očkování zavedeme. V případě $\nu = 0$ totiž zůstanou nějací jedinci v senzitivním stavu, tedy zdraví, naopak v případě $\nu \neq 0$ žádní zdraví jedinci nezůstanou. Tento dojem vzniká proto, že náš model nerozlišuje, ze kterého stavu se jedinci dostanou do stavu imunního. V případě $\nu = 0$ se jedinci do tohoto stavu dostanou jen proděláním nemoci, naproti tomu v případě $\nu \neq 0$, se do imunního stavu dostanou pomocí očkování přímo ze senzitivního stavu.

Uvažujme pevné nenulové ν . Rozložme funkci R na součet funkcí R_1 a R_2 , kde funkce R_1 dává počet jedinců, kteří se do imunního stavu dostali pomocí očkování a funkce R_2 dává počet jedinců, kteří se do imunního stavu dostali proděláním nemoci. Dostáváme soustavu:

$$\dot{S} = -\nu\mu S - \sigma(1-\nu\mu)SI$$

$$\dot{I} = \sigma(1-\nu\mu)SI - \rho I$$

$$\dot{R}_1 = \nu\mu S$$

$$\dot{R}_2 = \rho I$$

Počáteční podmínky pro funkce R_1 a R_2 jsou nulové, neboť i počáteční podmínka pro funkci R je nulová. Funkce R_1 a R_2 jsou omezené, kladné a rostoucí na intervalu $[0, \infty)$, a proto následující limity existují a jsou konečné (označíme je $R_{1, \max}$ a $R_{2, \max}$):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R_1(t) = R_{1, \max} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} R_2(t) = R_{2, \max}$$

A dále platí:

$$R_{1, \max} = \text{Konst.} - R_{2, \max}$$

V případě $\nu = 0$ funkci R rozkládat nebudeme, neboť funkce R_1 by byla konstantně nulová. Víme, že funkce R je omezená, rostoucí a nezáporná na intervalu $[0, \infty)$. Následující limita tedy existuje a je konečná (označíme ji R_{\max}):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = R_{\max}$$

V tomto případě dále platí:

$$S_{\min} = \text{Konst.} - R_{\max}$$

Pro pevné počáteční podmínky S_0 a I_0 porovnejme hodnoty $R_{1, \max}$ a S_{\min} , kde hodnota $R_{1, \max}$ je počet jedinců, kteří se pro $t \rightarrow \infty$ při pevném nenulovém ν dostanou do imunního stavu očkováním a S_{\min} je počet jedinců, kteří se pro $t \rightarrow \infty$ v případě, že očkování není zavedeno, nemocí nenakazí a zůstanou v senzitivním stavu. Snažíme se dokázat nerovnost $S_{\min} \leq R_{1, \max}$, což je situace, kdy očkování má smysl.

Ověření této nerovnosti zůstává otevřeným problémem. Obtížnost důkazu vede k myšlence, zda je náš model správný. K ověření správnosti modelu ovšem potřebujeme dokázat výše uvedenou nerovnost, takže i tato otázka zůstává otevřeným problémem.

3.6 Jiné možnosti zavedení očkování

Protože jsme nedokázali, jestli je náš model správný, uveďme ještě další dvě možnosti jak zavést očkování do modelu masově infekční mikroparazitické epidemie.

První možností, jak lze také postupovat, je zavést funkci Σ udávající počet jedinců, kteří jsou infekce schopní. Při zachování výše uvedeného značení dostáváme vyjádření této funkce:

$$\Sigma = S - R_1$$

Rovnice pro funkci I je:

$$\dot{I} = \sigma \Sigma I - \rho I$$

A rovnice pro funkci R_1 je:

$$\dot{R}_1 = \nu \Sigma$$

Pro derivaci funkce Σ získáváme rovnici:

$$\dot{\Sigma} = \dot{S} - \dot{R}_1 = -\sigma(\Sigma + R_1)I + \sigma R_1 I - \nu \Sigma - \nu \Sigma = -\sigma \Sigma I - 2\nu \Sigma$$

Takto získáváme soustavu:

$$\dot{\Sigma} = -\sigma \Sigma I - 2\nu \Sigma$$

$$\dot{I} = \sigma \Sigma I - \rho I$$

$$\dot{R}_1 = \nu \Sigma$$

$$\dot{R}_2 = \rho I$$

Soustava rovnic pro funkce Σ a I má stejný tvar, jako v případě, kterým jsme se podrobně zabývali. Stacionární bod je opět bod $\Sigma = I = 0$. Soustava se tedy pro $t \rightarrow \infty$ chová shodně s námi studovanou soustavou. V situaci $\nu = 0$ má soustava tvar původního modelu, neboť funkce R_1 je konstantně nulová. Zcela shodně s námi studovaným případem označíme následující limitu Σ_{\min} :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \Sigma(t) = \Sigma_{\min}$$

K ověření správnosti tohoto modelu je opět třeba dokázat nerovnost $\Sigma_{\min} \leq R_{1, \max}$.

Druhou možností, jak zavést očkování, je pouze změnit parametr σ . Jak jsme výše uvedli, tento parametr udává rychlost růstu infekce vztahenou na jednoho

obyvatele. Zavedením očkování se tato rychlost sníží. Stačí tedy pouze snížit hodnotu parametru σ . V praxi je ovšem velice obtížné určit pro konkrétní nemoc s konkrétním očkováním, o kolik parametr σ snížit. Označme změněný parametr σ_1 . Soustava se zavedeným očkováním má tvar:

$$\dot{S} = -\sigma_1 SI$$

$$\dot{I} = \sigma_1 SI - \rho I$$

$$\dot{R} = \rho I$$

Obdobně jako v části 3.4 označíme následující limitu $S_{1, \min}$ (funkce S je v tomto případě řešením soustavy s parametrem σ_1):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_{1, \min}$$

Jak jsme vyšetřili v části 3.4, platí $S_{1, \min} \in \left(0, \frac{\rho}{\sigma_1}\right)$.

K ověření správnosti tohoto modelu je třeba dokázat nerovnost $S_{\min} \leq S_{1, \min}$, přičemž k důkazu této nerovnosti lze využít platnosti vztahů $\sigma_1 < \sigma$, $S_{1, \min} \in \left(0, \frac{\rho}{\sigma_1}\right)$

a $S_{\min} \in \left(0, \frac{\rho}{\sigma}\right)$.

Kapitola 4

Minimalizace funkce M

4.1 Využívané věty

K vyšetření tohoto problému nám poslouží následující věty (viz [4]):

Věta o spojitě závislosti řešení na parametru:

Nechť $G \subset \mathbf{R} \times \mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^m$ je otevřená množina. Uvažujme soustavu $\dot{x} = f(t, x, q)$, kde funkce $f : G \rightarrow \mathbf{R}^n$ splňuje předpoklady věty o jednoznačnosti a existenci řešení (při pevném q) a dále platí, že $f \in C(G)$. Nechť $\varphi_{(t_0, x_0, q)}(t)$ je řešení uvažované soustavy s počáteční podmínkou $x(t_0) = x_0$ a s pevným parametrem q .

Funkci Φ definujme takto: Je-li $(t_0, x_0, q) \in G$ a je-li definováno $\varphi_{(t_0, x_0, q)}(t)$, položme $\Phi(t, t_0, x_0, q) = \varphi_{(t_0, x_0, q)}(t)$.

Pak definiční obor funkce Φ je otevřená podmnožina v $\mathbf{R}^2 \times \mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^m$ a funkce Φ je spojitá.

Věta o diferencovatelnosti řešení podle parametru:

Nechť jsou splněny předpoklady předchozí věty a navíc platí, že $f \in C^1(G)$. Funkci Φ definujeme jako v předchozí větě. Pak je tato funkce diferencovatelná na svém definičním oboru podle všech proměnných. Dále je její časová derivace diferencovatelná na jejím definičním oboru podle druhé, třetí i čtvrté proměnné. Všechny derivace jsou spojitě a tedy záměnné.

4.2 Existence minima

Situaci tentokrát sledujeme v časovém intervalu $[0, T]$, pro nějaké $T > 0$. Hledáme minimum funkce M :

$$M(v) = \int_0^T [\alpha v S(v, t) + \beta I(v, t)] dt \quad v \in [0, 1]$$

Pro hledání minima potřebujeme vyšetřit, zda je funkce M spojitá, případně diferencovatelná. Tyto vlastnosti závisí na tom, zda jsou funkce S a I spojitě, resp. diferencovatelné v proměnné ν .

Podívejme se blíže na využití vět uvedených v části 4.1:

Dimenze $n = 2$ a dimenze $m = 1$. Za množinu G lze volit libovolnou otevřenou množinu obsahující časový interval $[0, T]$, I. kvadrant fázové roviny o souřadnicových osách S a I , včetně souřadnicových os, a interval $[0, 1]$. Neboť složky funkce f jsou polynomy proměnných S , I a ν třetího stupně, splňuje funkce f předpoklady obou uvedených vět a proto jsou funkce S a I spojitě diferencovatelné podle proměnné ν . A tedy i funkce M je spojitě diferencovatelná.

Protože interval $[0, 1]$ je kompaktní množina, nabývá na něm funkce M svého minima. Označme toto minimum ν_0 .

4.3 Výpočet minima

Pokud platí $\nu_0 \in (0, 1)$, musí platit $M'(\nu_0) = 0$. Podívejme se podrobněji na derivaci funkce M :

$$M'(\nu) = \frac{d}{d\nu} \int_0^T [\alpha \nu S(\nu, t) + \beta I(\nu, t)] dt = \int_0^T \left[\alpha S(\nu, t) + \alpha \nu \frac{\partial S}{\partial \nu}(\nu, t) + \beta \frac{\partial I}{\partial \nu}(\nu, t) \right] dt$$

Pro výpočet derivace funkce M je třeba určit derivace funkcí S a I podle proměnné ν . Označme:

$$\frac{\partial S}{\partial \nu}(\nu, t) = U(\nu, t) \qquad \frac{\partial I}{\partial \nu}(\nu, t) = V(\nu, t)$$

Vydělíme-li první rovnici soustavy druhou rovnicí, dostáváme závislost S na I :

$$\frac{dS}{dI} = \frac{-[\nu\mu + \sigma(1 - \nu\mu)]S}{[\rho - \sigma(1 - \nu\mu)]I}$$

Pak lze derivaci S podle proměnné ν vyjádřit následovně:

$$U(\nu, t) = \frac{\partial S}{\partial \nu}(I(\nu, t)) = \frac{dS}{dI} \frac{\partial I}{\partial \nu}(\nu, t) = \frac{-[\nu\mu + \sigma(1 - \nu\mu)]S}{[\rho - \sigma(1 - \nu\mu)]I} V(\nu, t)$$

Z Věty o diferencovatelnosti řešení podle parametru dostáváme záměnnost parciálních derivací a následující rovnost:

$$\frac{\partial \dot{I}}{\partial \nu}(\nu, t) = \frac{\partial^2 I}{\partial \nu \partial t}(\nu, t) = \frac{\partial^2 I}{\partial t \partial \nu}(\nu, t) = \frac{\partial V}{\partial t}(\nu, t) = \dot{V}(\nu, t)$$

Analogickou rovnost obdržíme pro funkci U .

Derivujeme-li první dvě rovnice naší soustavy podle parametru ν , dostaneme pro $\nu = \nu_0$ následující soustavu:

$$(*) \quad \begin{aligned} \dot{U} &= -\mu S - \nu_0 \mu U + \sigma \mu SI - \sigma(1 - \nu_0 \mu)UI - \sigma(1 - \nu_0 \mu)SV \\ \dot{V} &= -\sigma \mu SI + \sigma(1 - \nu_0 \mu)UI + \sigma(1 - \nu_0 \mu)SV - \rho V \end{aligned}$$

Z definice funkce U vypočteme její počáteční podmínku takto:

$$U(0) = \lim_{\nu \rightarrow \nu_0} \frac{S(0, \nu) - S(0, \nu_0)}{\nu - \nu_0} = \lim_{\nu \rightarrow \nu_0} \frac{S_0 - S_0}{\nu - \nu_0} = 0$$

Pro libovolné ν uvažujeme stejnou počáteční podmínku S_0 , z čehož plyne druhá rovnost v uvedeném vztahu. Obdobně postupujeme i při výpočtu počáteční podmínky funkce V .

Funkce U a V jsou tedy řešením soustavy rovnic (*) s počátečními podmínkami $U(0) = 0$ a $V(0) = 0$. Vzhledem ke vztahu mezi těmito funkcemi vyjádříme M' následovně:

$$M'(\nu) = \int_0^T \left[\alpha S(\nu, t) + \left(\alpha \nu \frac{-[\nu \mu + \sigma(1 - \nu \mu)I]S}{[\rho - \sigma(1 - \nu \mu)S]I} + \beta \right) V(\nu, t) \right] dt$$

Při obecných konstantách α a β zůstává nalezení nulových bodů funkce $M'(\nu)$ otevřeným problémem.

4.4 Parametr ν jako funkce času

Ve skutečnosti lze v průběhu času měnit jaká část populace je očkována. Jestliže chceme více vycházet z reality, je třeba parametr ν zavést jako funkci času:

$$\nu(t) : [0, T] \rightarrow [0, 1]$$

Přirozené je uvažovat $\nu(t) \in L^\infty([0, T])$.

Zajímavým problémem je minimalizovat M jakožto funkcionál proměnné $\nu(t)$:

$$M(v(t)) = \int_0^T [\alpha v(t)S(v(t),t) + \beta I(v(t),t)] dt$$

Minimum hledáme na množině:

$$\{v(t) \in L^\infty([0, T]); v(t) : [0, T] \rightarrow [0, 1]\}$$

Minimizující funkce $v_0(t)$ udává jakou část populace očkovat v čase $t \in [0, T]$, aby cena za očkování a léčbu populace byla co nejnižší.

Literatura

- [1] Thieme H. R.: *Mathematics in Population Biology*, Princeton University Press, 2003.
- [2] Kalas J., Ráb M.: *Obyčejné diferenciální rovnice*, Vydavatelství Masarykovy univerzity, Brno, 1995.
- [3] Jarník V.: *Diferenciální počet (I)*, Academia, 1974.
- [4] Kurzweil J.: *Obyčejné diferenciální rovnice*, SNTL – Nakladatelství technické literatury, 1978.