

Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Pavel Bešćec

Analýza epidemií infekčních nemocí ve velkých populacích

Katedra matematické analýzy

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

Studijní program: Matematika, obecná matematika

2010

Chtěl bych poděkovat vedoucímu mé práce, doc. RNDr. Daliborovi Pražákovi, Ph.D. za odborné vedení, za jeho rady, připomínky, podněty a v neposlední řadě za jeho čas. Také bych chtěl poděkovat RNDr. Bohumírovi Procházce, CSc. ze Státního zdravotního ústavu za poskytnutí dat ke Kapitole 5.

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

V Praze dne 14.7.2010

Pavel Bešćec

Obsah

1 Úvod	6
1.1 Poznámka ke značení	6
1.2 Motivace	7
1.3 Model	7
1.4 Idealizace problému	10
2 Existence a jednoznačnost řešení	13
2.1 Lokální existence a jednoznačnost	13
2.2 Nezápornost	14
2.3 Omezenost shora	17
2.4 Globální existence	17
3 Základní reprodukční číslo	19
3.1 Odvození	19
3.2 Výpočet	24
4 Celková velikost epidemie	27
4.1 Existence limit a integrálů	27
4.2 Vlastní výpočet	32
5 Aplikace	34
5.1 Výchozí nastavení	34
5.2 Numerické výsledky	36
6 Závěr	39
Seznam užitých vět	40
Přílohy	42
Literatura	44

Název práce: Analýza epidemií infekčních nemocí ve velkých populacích
Autor: Pavel Bešćec
Katedra (ústav): Katedra matematické analýzy
Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
e-mail vedoucího: Dalibor.Prazak@mff.cuni.cz

Abstrakt: V předložené práci se zabýváme studiem matematických metod použitelných v boji proti chřipkovým epidemiím. Na základě znalostí o průběhu chřipkového onemocnění odvodíme soustavu obyčejných diferenciálních rovnic jako jeden ze základních modelů pro předpovídání a studium průběhu chřipkové epidemie. Představíme si jeho přednosti a nedostatky, z teoretických znalostí obyčejných diferenciálních rovnic dokážeme věty o existenci, jednoznačnosti a vlastnostech řešení. Představíme si také pojmy charakterizující vlastní epidemii, jako jsou základní reprodukční číslo a vztah pro celkovou velikost epidemie. Na závěr demonstrujeme teoretické výsledky o chování modelu na numerických výstupech. Získané výsledky porovnáme s reálnými daty o počtu chřipkových onemocnění v České republice.

Klíčová slova: Chřipka, epidemie, přihrádkový model, aplikace

Title: Analysis of pandemics in large populations
Author: Pavel Bešćec
Department: Department of Mathematical Analysis
Supervisor: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
Supervisor's e-mail address: Dalibor.Prazak@mff.cuni.cz

Abstract: In the present work we are engaged in study of mathematical method, which can be used in fight against influenza epidemics. On the basis of knowledge about course of an influenza disease we deduce a system of ordinary differential equations as one of the basic influenza models for forecasting and studying behaviour of influenza epidemic. We will introduce its advantages and disadvantages, from the theoretical knowledge of ordinary differential equations we will prove the theorems about existence, uniqueness and properties of its solution. We will introduce concepts characterising the epidemic as the basic reproduction number and the final size relation, too. At the conclusion we will demonstrate teoretical results about behavior of model at a numerical outputs and these outputs we will compare to real data about number of influenza disease in the Czech Republic.

Keywords: Influenza, epidemic, compartmental model, applications

Kapitola 1

Úvod

Matematické modelování infekčních onemocnění je vědní disciplína, která se v současné době dostává do popředí zájmu jak matematiků, tak i lékařů a odborné literatury zabývající se touto problematikou neustále přibývá. Zejména problematika chřipky se dostává na výsluní v souvislosti s neustále očekávanou smrtící pandemií. Tato práce čerpá hlavně z [3], odkud přejímá model použitý k modelování chřipkové epidemie a jeho hrubou analýzu. Práce sama má za cíl výsledky z [3] nejen podrobně dokázat, ale i vysvětlit k čemu slouží a interpretovat jejich význam pro lidi méně zběhlé v matematice, například pro samotné lékaře.

Po seznámení s modelem a vysvětlení významu jednotlivých diferenciálních rovnic v první kapitole hned dokážeme existenci, jednoznačnost a nezápornost všech řešících funkcí, tedy to, že model má smysl řešit.

Následuje kapitola věnující se základnímu reprodukčnímu číslu jako jednomu z hlavních ukazatelů míry nebezpečnosti začínající epidemie. Ukážeme si teoretické odvození výpočtu základního reprodukčního čísla pro obecný model a poté tento teoretický postup aplikujeme na konkrétní příklad.

Další vztah charakterizující epidemii, který si představíme v následující kapitole, je celková velikost epidemie. Abychom dospěli k uspokojivému výsledku, dokážeme existenci limit všech funkcí v nekonečnu a existenci všech integrálů $\int_0^{\infty} f(t) dt$, díky čemuž pak budeme schopni vyjádřit tížený vztah pro celkovou velikost epidemie.

Na závěr pak představíme použití modelu ve srovnání s reálnými daty nemocnosti chřipky. Na numerických výstupech také demonstrujeme teoretické výsledky o vlastnostech funkcí zejména z Kapitol 2 a 4. Čtenář si bude také moci sám udělat představu o přesnosti modelu v praxi.

1.1 Poznámka ke značení

Pro lepší orientaci v práci uvedme hned na úvod technickou poznámku ohledně značení odkazů. V předkládané práci se vyskytuje několik druhů odkazů mimo plynulý text. Číslo v hranatých závorkách, např. [1], odkazuje na odbornou literaturu uvedenou v kapitole Literatura. U odkazu je vždy uvedena stránka či rozsah stránek, kde se autor zabývá příslušnou tématikou.

Je-li v hranatých závorkách velké písmeno latinské abecedy, např. [A], jedná se o odkaz na více či méně známou teoretickou větu. Aby čtenář nemusel při každém užití

známých vět dohledávat jejich přesné znění v literatuře, může tyto věty nalézt na konci práce v kapitole Seznam teoretických vět i s odkazem na literaturu, kde jsou dokázány.

Poslední druh odkazu, malé řecké písmeno v hranatých závorkách, např. $[\alpha]$, je využit jen v Kapitole 5 a odkazuje na kapitolu Přílohy. V přílohách může čtenář nalézt několik dalších grafů s numerickými výsledky.

1.2 Motivace

Co svět světem stojí, lidé se vždy snažili najít způsob, jak předpovídat budoucnost. V moderní době však dým nad ohněm, čajové lístky či skleněné koule nahradily počítače a diferenciální rovnice.

Úkolem matematického modelování epidemií je odborníkům z jiných vědních odvětví na základě známých faktů nejen alespoň přibližně říci, jaký rozsah začínající epidemie lze očekávat, na co se má společnost připravit, ale i spolupracovat na vyvíjení strategií, jak nemoc zvládnout pomocí očkování, izolace, léčby a jiných kontrolních mechanismů tak, aby zasáhla co nejméně lidí.

Chřipka je v dnešní době a v našich zeměpisných šířkách jedním z nejobvyklejších infekčních onemocnění. Obyčejná chřipka tak, jak ji známe, ale může v těžkých případech u starších a oslabených jedinců vést až ke smrti. Odhaduje se, že každoročně na následky tohoto někdy podceňovaného onemocnění zemře na celém světě čtvrt až půl milionu lidí. V historii ale již známe kmeny chřipky, které doopravdy pandemii vyvolaly a zabily mnoho lidí.

- (i) Ruská chřipka (H2N2) v letech 1889 až 1890 zabila asi milion lidí.
- (ii) Po první světové válce v letech 1918 až 1920 řádil ve světě kmen chřipky známý jako Španělská chřipka (H1N1). Odhad počtu obětí tohoto viru se pohybuje mezi 20 až 100 miliony lidí.
- (iii) Asijská chřipka (H2N2) v letech 1956 až 1957 zabila kolem milionu lidí.
- (iv) Hongkongská chřipka (H3N2) v letech 1968 až 1969 zabila opět asi milion lidí.

Vědci již několik let bijí na poplach a očekávají další podobnou pandemii, protože chřipkový vir neustále mutuje a mění své projevy. Všichni si jistě pamatujeme na nedávný velmi medializovaný problém s prasečí, potažmo ptačí chřipkou, šířící se světem. Dohromady si vyžádaly několik tisíc obětí, přesněji je to pro prasečí chřipku nejméně 17798 (informace k 11. dubnu 2010, viz internetové stránky [12]) a pro tu ptačí 292 (k 9. dubnu 2010, stejný zdroj). Ne, že by to byl nějaký alarmující počet, odbornou veřejnost spíše znepokojovala podobnost těchto virů s nebezpečnějšími formami a možnost jejich mutování.

Tato práce nemá za cíl předpovědět příští pandemii, ale spíše nastínit způsob, jak se může matematika v boji proti chřipce využít.

1.3 Model

Základní nástroj pro modelování průběhu chřipkové epidemie je tzv. *příhrádkový model*. Populace v něm je rozdělena do malého počtu *tříd* (příhrádek) podle jejich stavu

vzhledem k modelovanému infekčnímu onemocnění, tedy chřipce. Postup nemoci, to znamená přesun jedinců mezi jednotlivými třídami, je charakterizován diferenciálními rovnicemi jako okamžitá změna počtu lidí v jednotlivých třídách v čase.

Chřipka má několik charakteristických vlastností, podle kterých lze sestavit základní model. Viru po infikování chvíli trvá, než se v těle pacienta rozmnoží natolik, aby se mohl dál šířit. Tomuto období se říká inkubační či latentní doba. Pacienti v tomto stadiu jsou již nakaženi, ale nemoc dále nešíří. Ani průběh nemoci není u všech lidí jednotný. Hlavní odlišnost je v tom, že ne u každého se vyvinou symptomy onemocnění. U některých nemoc propukne navenek a v tomto období také šíří nemoc populaci, jiní se ale uzdraví, aniž by se jejich nemoc jakkoli projevila. Jsou sice také infekční, ale o poznání méně než ti, u nichž nemoc propukla naplno. Nakonec se pacient buď uzdraví s dočasnou imunitou proti nemoci, nebo bohužel zemře. Z těchto tří základních poznatků již můžeme začít budovat náš model.

Definice 1 *Pro náš model definujeme následující třídy populace:*

- 1) *Třídou S (Susceptible) myslíme zdravou část populace bez imunity proti nakažení chřipkovým virem, která tedy může být infikována. Lidem v této třídě říkáme náchylní (k nakažení).*
- 2) *Třídou L (Latent) nazveme nakaženou část populace, která ale nemoc ještě nešíří, jedinci zde jsou tzv. latentní.*
- 3) *Třídou I (Infected) míníme nakaženou část populace, kde symptomy již naplno propukly, a která je již schopná dále šířit nemoc. Osoby v této třídě označujeme jako infekční.*
- 4) *Třídou A (Asymptomatic) myslíme nakaženou část populace, která je již schopná dále nemoc šířit, ale u které symptomy nemoci nepropukly a infekčnost členů této třídy je nižší. Lidem v této třídě budeme říkat asymptomatici.*
- 5) *Třídou R (Removed) nazveme zdravou část populace, která již prodělala onemocnění, má imunitu a tedy nemůže být znovu infikována. Jedincům v této třídě budeme říkat zotavení.*
- 6) *Jako N označme celkový počet lidí ve sledované populaci.*

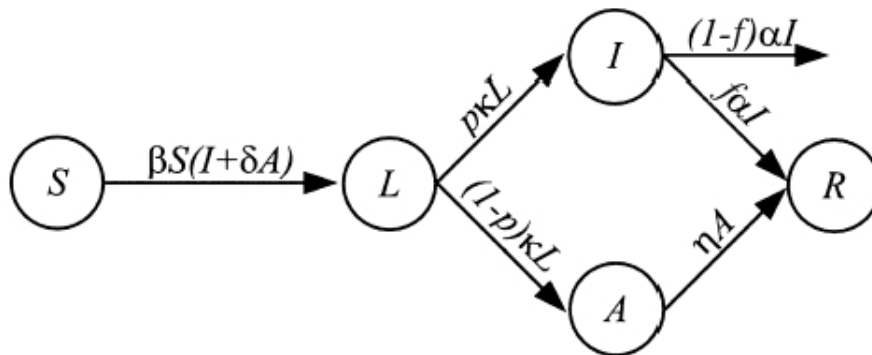
Poznamenejme, že Definice 1 je spíše medicínská, než matematická, protože je založena na přítomnosti viru v lidském těle a na vnějších projevech tohoto patogenu, což je záležitost zejména lékařů. V tomto okamžiku je matematik snažící se modelovat epidemií nucen věřit správné diagnóze lékařů. Rozdělení populace do pěti příhrádek je také další idealizace problému.

Pro náš model dále požadujeme:

- (i) V populaci celkové velikosti K je na začátku malé množství I_0 infekčních lidí.
- (ii) Na jedince připadá βN kontaktů s jinými lidmi za jednotku času, při kterých je možno přenést nemoc. β je konstanta.
- (iii) Poměrná část κ lidí opouští třídu L za jednotku času. Poměrná část p těchto lidí jde do třídy I , ostatní postupují do třídy A .

- (iv) Poměrná část α jedinců opustí třídu I za jednotku času. Část f jich postoupí do třídy R , zbytek nemoci podlehne a zemře.
- (v) Lidé v třídě A mají míru infekčnosti sniženou o multiplikativní konstantu δ . Poměrná část η jich tuto třídu opustí za jednotku času. Všichni postoupí do třídy R .

Tyto předpoklady nás vedou k modelu:



Obr. 1.1, přesuny lidí v modelu vzhledem k postupu nemoci.

Charakterizován je soustavou obyčejných diferenciálních rovnic.

Definice 2 Modelem *SLIAR* nazveme následující soustavu obyčejných diferenciálních rovnic:

$$S'(t) = -\beta S(t) (I(t) + \delta A(t)) \quad (1.1)$$

$$L'(t) = \beta S(t) (I(t) + \delta A(t)) - \kappa L(t) \quad (1.2)$$

$$I'(t) = p\kappa L(t) - \alpha I(t) \quad (1.3)$$

$$A'(t) = (1-p)\kappa L(t) - \eta A(t) \quad (1.4)$$

$$R'(t) = f\alpha I(t) + \eta A(t) \quad (1.5)$$

$$N'(t) = -(1-f)\alpha I(t) \quad (1.6)$$

S počátečními podmínkami

$$S(0) = S_0, L(0) = 0, I(0) = I_0, A(0) = 0, R(0) = 0, N(0) = S_0 + I_0 = K.$$

Poznamenejme, že písmena S, L, I, A, R, N symbolizují jak názvy jednotlivých tříd ve smyslu Definice 1, tak i funkce nezávislé proměnné t (čas), jejichž hodnoty značí počty jedinců v jednotlivých třídách. Z kontextu je většinou zřejmé, kterou z možností máme právě na mysli. Případně budeme zdůrazňovat to, že se jedná o funkci, připsáním argumentu t do závorky za název třídy.

Význam těchto diferenciálních rovnic bude nutno trochu ozřejmit. Pravděpodobnost, že náhodný kontakt mezi dvěma členy populace je mezi náchylným a infikovaným (resp. náchylným a asymptomatickým) člověkem, tedy ten kontakt, při kterém dojde (resp. může dojít) k přenosu nemoci je $\beta N \frac{S}{N} I = \beta S I$ (resp. $\beta N \frac{S}{N} A$). První výraz znamená, že v populaci je I infekčních lidí, každý z nich má βN kontaktů s jinými lidmi za

jednotku času. V populaci o celkové velikosti N je S náchylných jedinců. Tedy počet setkání jednoho infikovaného s náchylnými za jednotku času je $\frac{\beta NS}{N} = \beta S$. V tomto případě máme jistotu, že setká-li se infikovaný s náchylným, dojde k přenosu nemoci (s pravděpodobností 1). V populaci je I infikovaných, tedy počet nově nakažených za jednotku času způsobených infikovanými lidmi je právě βSI .

Obdobně se odůvodní i člen charakterizující počet kontaktů mezi náchylnými a asymptomatickými lidmi, ale s jedním rozdílem. Zde se ještě musí vzít v úvahu pravděpodobnost δ , že při tomto kontaktu dojde k přenosu nemoci. Tedy opravdu celkový úbytek populace v třídě S (to, že se jedná o úbytek, je charakterizován znaménkem „-“) je výraz $-\beta S(I + \delta A)$ a to, že všichni nakažení jdou do třídy L je vyjádřeno faktem, že do třídy L přibude stejně lidí, kolik jich ubude z třídy S .

Úbytek populace v třídě L (stejně jako úbytek v třídách I a A) dostaneme z následujících úvah:

Jako $u(s)$ označme velikost populace v jedné z těchto tříd. Jelikož nás teď zajímá jen úbytek, nebudeme brát v úvahu osoby, které do této třídy přibudou. Jestliže c je poměrná část populace, která za jednotku času třídu opustí, dostáváme jednoduchou diferenciální rovnici pro funkci u ve tvaru $u' = -cu$.

Řešení rovnice je funkce $u(s) = u(0)e^{-cs}$, kde $u(0)$ je počáteční stav populace v této třídě. Funkce $u(s)$ vyjadřuje počet lidí z této třídy, kteří v ní zůstali v čase s . Průměrná doba, kterou jedinec stráví ve zkoumané třídě, je vyjádřena integrálem $\int_0^\infty e^{-cs} ds = \frac{1}{c}$ a je také obvykle informací, kterou známe dopředu. Převrácená hodnota této doby je, podle textu výše, poměrná část lidí, kteří třídu opustí za jednotku času, což je náš předpoklad. Nyní stačí úvahy vztáhnout na konkrétní třídy a dosadit za c správné konstanty κ , α a η .

Výraz pro nárůst populací v třídách I a A je důsledkem toho, že κL osob opustí třídu L za jednotku času a pravděpodobnost, že se u průměrného latentního člověka vyvinou symptomy nemoci, je p , tudíž $p\kappa L$ osob jde z třídy L do třídy I za jednotku času. Zbytek, $(1 - p)\kappa L$, jde do třídy A .

Všichni, kdo opustí třídu A , se uzdraví a jdou do třídy R . Poměrná část f lidí opouštějících třídu I se uzdraví a přejdou do třídy R , ostatní bohužel zemřou. Všimněme si také, že

$$N(t) = S(t) + L(t) + I(t) + A(t) + R(t) \text{ pro } \forall t \in [0, +\infty) \quad (1.7)$$

Dále uvidíme, že tato rovnost má smysl pro všechny kladné časy. Díky rovnici (1.7) můžeme při analýze jednu z diferenciálních rovnic vypustit. Obvykle se tak děje pro tu nejméně zajímavou třídu R . Po celou dobu však budeme mít na paměti, že tuto rovnici máme k dispozici a občas ji využijeme.

1.4 Idealizace problému

Jak to již v matematice bývá, jde jen o idealizaci a zjednodušení problému. Složitost konkrétního modelu záleží na tom, jaké různé okolnosti ovlivňující průběh onemocnění zohledníme a jaké naopak zanedbáme.

Nyní se zaměříme na to, co náš model (1.1) – (1.7) umí a co ne. Předně fakt, že k modelování chceme použít diferenciální rovnice, je určitá idealizace. Počet jedinců v jed-

notlivých třídách by vždy měl být přirozené číslo, avšak abychom vůbec mohli mluvit o derivaci funkce, potřebujeme, aby byla přinejmenším spojitá. Takto vzniklou chybu ale můžeme u dostatečně velkých populací doopravdy zanedbat i vzhledem k ostatním nepřesnostem, kterých se hodláme dopustit.

V modelu zavedeném výše jsme úplně odstranili to, co dělá člověka člověkem, to je svobodná vůle. Předpokládáme, že chování jedince je plně určeno tím, v jaké třídě se právě nachází. Jedná se o tzv. deterministický přístup. Alternativou je model zahrnující náhodné procesy, tzv. stochastický model. Ten by však byl o poznání složitější.

Dalším nedostatkem je, že vše je zprůměrováno. Průměrná délka pobytu v jednotlivých třídách, průměrný počet kontaktů jedince, průměrná infekčnost, úmrtnost atp. To opět neodpovídá realitě. Opět možnou alternativou jsou další stochastické procesy.

Při zavádění modelu jsme vůbec nevzali na zřetel míru přirozených úmrtí a porodnost. Také proto může náš model alespoň rámcově uspět jen na kratších časových úsecích, kde se tyto vlivy nestihnou ve velké populaci projevit. Zavést tyto principy do modelu by nebylo zas tak složité, v každé rovnici by se zavedl nový člen charakterizující úmrtnost a do rovnice pro S navíc člen za porodnost.

Ani z medicínského hlediska jsme úplně neuspěli. Nejen, že chřipku způsobuje několik různých kmenů, jejichž projevy se trochu liší. Nejznámějšími a nejčastějšími jsou chřipkové kmeny A a B. Ale po prodělání chřipky typu A vznikne pouze dočasná odolnost jen proti chřipce typu A. V našem modelu předpokládáme rezistenci trvalou a proti všem možným kmenům. I z důvodu vzniku pouze dočasné rezistence náš model obstojí jen pro krátký časový úsek.

Co dále by nám lékaři vytknuli je, že jsme úplně zanedbali to, že někteří nakažení vyhledají lékařskou péči a podstoupí léčbu, která sníží jak délku jejich nemoci, tak i míru jejich infekčnosti. Na zřetel nebereme ani dnes tak populární možnost očkování.

Další idealizace je předpoklad homogenní populace, kde všichni jsou proti chřipce stejně odolní a stejně náchylní k tomu se nakazit. Také uzavřenost populace po dobu trvání epidemie je v dnešním globálním světě předpoklad dost nereálný. Vyřešení těchto problémů by vyžadovalo nejen dělení populace do dalších tříd podle věku, nastavit parametry pro jejich mísení, ale i zavést další prostorové proměnné, vektory šíření podél komunikací, z nádraží a letišť. Náš model by to změnilo k nepoznání.

Další velmi podstatný problém je zanedbání sezóních vlivů, které ovlivňují imunitu člověka a jeho náchylnost k onemocnění. Ze zkušenosti víme, že nejčastěji chřipkou onemocníme každoročně na podzim nebo v zimě, zatímco v létě jen vzácně. Sezóní vlivy jsou zvláště při modelování chřipky velmi významné a chceme-li uspět na delším časovém intervalu, musíme je brát v úvahu. Pomoci si můžeme přidáním dalšího členu tvaru $\sin ct$ či $\cos ct$ ke konstantě β charakterizující počet kontaktů mezi lidmi. Tento periodický člen nám říká, že v různých ročních obdobích je potřeba k přenosu nemoci různě intenzivní (dlouhý) kontakt mezi dvěma lidmi.

Jistě bychom našli mnoho dalších více či méně relevantních aspektů, které jsme zanedbali. Zde vidíme, že náš model je opravdu jen základní a bere na zřetel jen pramálo aspektů ovlivňujících průběh epidemie. To má samozřejmě vliv na přesnost jeho výsledků. Tento model je jeden z výchozích bodů pro rozšiřování a vylepšování teorie matematického modelování.

Většina výše uvedených nedostatků se ale výrazněji projeví až na delší časové ose, jak uvidíme v Kapitole 5. Ve stejné kapitole se můžeme přesvědčit, že když se rozhodneme využít model SLIAR pro krátkodobou předpověď aktuální epidemie, dostaneme

až překvapivě přesná data kopírující skutečnost. Proto nám model může poskytnout rámcovou představu o vývoji epidemie na několik týdnů dopředu, což také dává lékařům jistý náskok.

Při použití v praxi rozhodně oceníme jeho výpočetní nenáročnost a rychlost při vyhodnocování různých alternativních nastavení. To samozřejmě také souvisí s jeho jednoduchostí. Je ale rozdíl, když vyhodnocení jednoho konkrétního nastavení trvá pár vteřin, v tomto případě je hotovo téměř okamžitě, anebo jestli musíme po každé korekci nastavení čekat déle.

Výhodou také je, že víme, co od takového modelu čekat. Jsme schopni, jak uvidíme dále, provést celkem podrobnou analýzu chování modelu včetně existence a jednoznačnosti řešení pro všechny časy, monotonie, existence limit v nekonečnu pro všechny funkce a v některých případech tyto limity umíme i dopředu vyčíslit. To nám může pomoci ověřit, zda data, která jsme dostali od nějakého numerického softwaru, jsou ta správná a že není chyba někde v zadání, či v použité numerické metodě řešení.

Kapitola 2

Existence a jednoznačnost řešení

2.1 Lokální existence a jednoznačnost

Věta 2.1 *Pro soustavu obyčejných diferenciálních rovnic z modelu SLIAR a pro každou počáteční podmínku existuje $\omega > 0$ a funkce $S(t)$, $L(t)$, $I(t)$, $A(t)$, $R(t)$ a $N(t)$, které jsou řešením této soustavy na intervalu $[0, \omega]$. Funkce jsou na tomto intervalu určeny jednoznačně.*

Důkaz: Uvažme model SLIAR jako šestidimenzionální soustavu obyčejných diferenciálních rovnic a na ní užitíme Picardovu větu, viz. [A], pro $\Omega = \mathbb{R}^6 \times (-1, +\infty)$:

$$x' = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^6$$

Ztotožněme $S = x_1, \dots, N = x_6$. Picardova věta platí pro f za předpokladu její lokální Lipschitzovskosti v proměnné x . K tomu podle Tvzení o lokální Lipschitzovskosti, viz. [B], stačí spojitost parciálních derivací prvního řádu podle x_1 až x_6 .

$$\frac{\partial f}{\partial x_1} = \frac{\partial f}{\partial S} = \begin{pmatrix} -\beta(I + \delta A) \\ \beta(I + \delta A) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}; \quad \frac{\partial f}{\partial x_2} = \frac{\partial f}{\partial L} = \begin{pmatrix} 0 \\ -\kappa \\ p\kappa \\ (1-p)\kappa \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_3} = \frac{\partial f}{\partial I} = \begin{pmatrix} -\beta S \\ \beta S \\ -\alpha \\ 0 \\ f\alpha \\ -(1-f)\alpha \end{pmatrix}; \quad \frac{\partial f}{\partial x_4} = \frac{\partial f}{\partial A} = \begin{pmatrix} -\beta\delta S \\ \beta\delta S \\ 0 \\ -\eta \\ \eta \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\frac{\partial f}{\partial x_5} = \frac{\partial f}{\partial R} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \frac{\partial f}{\partial x_6} = \frac{\partial f}{\partial N}$$

Vše je opravdu spojité na Ω . Funkce S , I a A jsou spojité, protože jsou diferencovatelné a spojitost se zachovává vzhledem k aritmetickým operacím „+“ a „ \times “.

Z Picardovy věty dostáváme, že pro každou počáteční podmínku $x(t_0) = y_0 \in \Omega$ existuje $\omega > 0$ a funkce $x(t)$, která je řešením systému (1.1) až (1.6) na intervalu $[t_0 - \omega, t_0 + \omega]$ a tato funkce je určena jednoznačně.

Speciálně tedy i pro počáteční podmínky zadávané v čase $t = 0$ a pro kladné časy, které nás zajímají nejvíce, existuje jednoznačně určené řešení $x(t)$ na intervalu $[0, \omega]$.

☒

Dále již budeme uvažovat počáteční podmínky pro jednotlivé funkce v čase $t = 0$, jako v definici modelu SLIAR a stejně je budeme i značit - $S(0) = S_0; \dots; N(0) = N_0$. Aby měl model smysl, všechny počáteční podmínky předpokládáme nezáporné.

2.2 Nezápornost

Naším cílem je dokázat, že všechny funkce v modelu SLIAR jsou nezáporné a tedy že mají šanci přiblížit realitu. Je nám jasné, že v populaci nemůže být např. záporné číslo infikovaných lidí.

Věta 2.2 *Nechť funkce $S(t)$ je řešení soustavy rovnic z modelu SLIAR. Nechť $S_0 > 0$. Pak funkce S zůstane kladná na celém intervalu $[0, \omega]$.*

Důkaz: Uvědomme si, že $S \equiv 0$ je řešení pro každou počáteční podmínku tvaru $(0, L_0, I_0, A_0, R_0, N_0)$. Uvažme $S_0 > 0$ libovolnou. Kdyby věta neplatila, musí díky spojitosti funkce S existovat $t' \in (0, \omega]$, že $S(t') = 0$. Vezměme nejmenší takové, přesněji $t' := \inf \{t \in (0, \omega], S(t) = 0\}$. Protože $S(0) > 0$, je $S > 0$ na nějakém, nám stačí pravém, okolí bodu 0, opět díky spojitosti. Odtud víme, že $t' > 0$. Uvažme počáteční podmínku tvaru $S(t'), \dots, N(t')$. Opět z Picardovy věty dostáváme lokální existenci a jednoznačnost řešení na intervalu $[t' - \xi, t' + \xi] \subseteq [0, \omega]$ pro nějaké $\xi > 0$ (případně ξ zmenšíme, pro $t' = \omega$ vezmeme interval $[\omega - \xi, \omega] \subseteq [0, \omega]$). Jak jsme si ale uvědomili na začátku důkazu, S na tomto intervalu zůstává konstantní nula, protože vychází z počáteční podmínky tvaru $S(t') = 0, L(t'), \dots, N(t')$. To je ale spor s jednoznačností řešení, přesněji s volbou t' jako minimálního s vlastností $S(t') = 0$, protože také $t' - \xi \geq 0$ a $S(t' - \xi) = 0$.

☒

Takže funkce S je striktně kladná na celém intervalu existence řešení $[0, \omega]$. Podívejme se nyní na funkci L .

Věta 2.3 *Nechť funkce S, L, I, A, R, N jsou řešení z modelu SLIAR. Nechť jsou všechny počáteční podmínky nezáporné. Pak funkce L zůstane nezáporná na celém intervalu $[0, \omega]$.*

Důkaz: Začneme upravovat rovnice (1.2) až (1.4):

$$\begin{array}{l|l} L' = S\beta(I + \delta A) - \kappa L & \cdot e^{\kappa t} \\ I' = p\kappa L - \alpha I & \cdot e^{\alpha t} \\ A' = (1 - p)\kappa L - \eta A & \cdot e^{\eta t} \end{array}$$

Úpravou podle vzorečku pro derivaci součinu dostáváme

$$\begin{aligned}(Le^{\kappa t})' &= e^{\kappa t} S \beta (I + \delta A) \\ (Ie^{\alpha t})' &= e^{\alpha t} p \kappa L \\ (Ae^{\eta t})' &= e^{\eta t} (1 - p) \kappa L\end{aligned}$$

Protože víme, že na intervalu $[0, \omega]$ existují funkce L , I i A , existují zde i funkce $Le^{\kappa t}$, $Ie^{\alpha t}$ i $Ae^{\eta t}$, a dle Lemmatu o klasickém řešení, viz. [C] je můžeme na tomto intervalu zapsat ve tvaru

$$\begin{aligned}e^{\kappa t} L(t) &= L_0 + \int_0^t S(s) \beta [I(s) + \delta A(s)] e^{\kappa s} ds \\ e^{\alpha t} I(t) &= I_0 + \int_0^t p \kappa L(y) e^{\alpha y} dy\end{aligned}\tag{2.1}$$

$$e^{\eta t} A(t) = A_0 + \int_0^t (1 - p) \kappa L(z) e^{\eta z} dz\tag{2.2}$$

Ještě zavedme značení

$$a(x, y) = \int_x^y S(s) e^{(\kappa - \eta)s} ds\tag{2.3}$$

$$b(x, y) = \int_x^y S(s) e^{(\kappa - \alpha)s} ds.\tag{2.4}$$

Dosazením získáme

$$\begin{aligned}e^{\kappa t} L(t) &= L_0 + \int_0^t S(s) \beta \left[\frac{I_0 + \int_0^s p \kappa L(y) e^{\alpha y} dy}{e^{\alpha s}} + \delta \frac{A_0 + \int_0^s (1 - p) \kappa L(y) e^{\eta y} dy}{e^{\eta s}} \right] e^{\kappa s} ds \\ &= L_0 + \beta I_0 \int_0^t S(s) e^{(\kappa - \alpha)s} ds + \beta p \kappa \int_0^t \int_0^s S(s) L(y) e^{(\kappa - \alpha)s} e^{\alpha y} dy ds + \\ &+ \beta \delta A_0 \int_0^t S(s) e^{(\kappa - \eta)s} ds + \beta (1 - p) \delta \kappa \int_0^t \int_0^s S(s) L(y) e^{(\kappa - \eta)s} e^{\eta y} dy ds \stackrel{(*)}{=} \\ &\stackrel{(*)}{=} L_0 + \beta I_0 \int_0^t S(s) e^{(\kappa - \alpha)s} ds + \beta p \kappa \int_0^t \int_y^t S(s) L(y) e^{(\kappa - \alpha)s} e^{\alpha y} ds dy + \\ &+ \beta \delta A_0 \int_0^t S(s) e^{(\kappa - \eta)s} ds + \beta (1 - p) \delta \kappa \int_0^t \int_y^t S(s) L(y) e^{(\kappa - \eta)s} e^{\eta y} ds dy \\ e^{\kappa t} L(t) &= L_0 + \beta I_0 b(0, t) + \beta p \kappa \int_0^t L(y) e^{\alpha y} b(y, t) dy + \beta \delta A_0 a(0, t) + \\ &+ \beta (1 - p) \kappa \delta \int_0^t L(y) e^{\eta y} a(y, t) dy\end{aligned}\tag{2.5}$$

(*) Platí díky Fubiniově větě, viz. [D], protože $\mathcal{M} = \{(s, y) : 0 < s < t \wedge 0 < y < s\}$ je měřitelná množina a na \mathcal{M} je funkce $S(s) L(y) e^{(\kappa - \alpha)s} e^{\alpha y}$ spojitá jako funkce dvou

proměnných pro každé $t > 0$. Navíc je tato funkce stále nezáporná, protože všechny činitelé jsou nezáporní, takže její integrál přes \mathcal{M} existuje. Dále pro pevné $s \in (0, t)$ je $\mathcal{M}_s = \{(s, y) : 0 < y < s\}$, pro $s \notin (0, t)$ je \mathcal{M}_s prázdná. Pro pevné $y \in (0, t)$ je $\mathcal{M}_y = \{(s, y) : y < s < t\}$ a pro y jinde je opět prázdná. Stále bereme $t > 0$ libovolné.

O funkcích (2.3) a (2.4) víme, že pro ně platí

$$\begin{aligned} a(x, y) &> 0 & \forall x, y \in [0, \omega]; x < y \\ b(x, y) &> 0 & \forall x, y \in [0, \omega]; x < y, \end{aligned}$$

protože v obou případech jde o integrály z kladné funkce $S(s)e^{cs}$, viz. Věta 2.2, kde c je libovolná konstanta, speciálně $c = \kappa - \eta$ a $c = \kappa - \alpha$, na intervalu $I = (x, y)$ kladné míry. Rozlišme dva případy v závislosti na hodnotě počáteční podmínky L_0 :

1) $L_0 = 0$. Pak $L'(0) = S(0)\beta(I(0) + \delta A(0)) - \kappa L(0) = S_0\beta(I_0 + \delta A_0)$; $S_0 > 0$. Kdyby $I_0 + \delta A_0 = 0$, je $I_0 = 0 = A_0$, protože všechny počáteční podmínky předpokládáme nezáporné, v populaci žádná chřipka není, a tedy není co modelovat. Matematicky to znamená, že derivace všech funkcí jsou v čase $t = 0$ nulové. Řešením na intervalu existence $[0, \omega]$ jsou samé konstantní funkce $S(t) = S_0$, $L(t) = 0$, $I(t) = 0$, $A(t) = 0$, $R(t) = R_0$ a $N(t) = S_0 + R_0$. Protože jsme již dokázali jednoznačnost řešení, žádné jiné neexistuje a věta je pro tento případ dokázána, neboť na intervalu existence platí $L(t) = L_0 = 0 \geq 0$.

Nechť $I_0 + \delta A_0 > 0$. Pak $I_0 > 0$ nebo $A_0 > 0$ a funkce L v bodě nula roste. Přidejme ještě, že $L_0 = 0$ a dostáváme existenci intervalu $(0, \lambda)$ na kterém je funkce L kladná. Zůstane-li dále kladná na celém $(0, \omega]$ je věta dokázána. Pokud ne, pak ze spojitosti existuje $\gamma \in (0, \omega]$: $L(t) > 0$ pro všechny $t \in (0, \gamma)$ a $L(\gamma) = 0$. Pak

$$\begin{aligned} 0 = L(\gamma) &= L(\gamma)e^{\kappa\gamma} = L_0 + \beta I_0 b(0, \gamma) + \beta p \kappa \int_0^\gamma L(y)e^{\alpha y} b(y, \gamma) dy + \\ &+ \beta A_0 \delta a(0, \gamma) + \delta \beta (1 - p) \kappa \int_0^\gamma L(y)e^{\eta y} a(y, \gamma) dy \geq \beta I_0 b(0, \gamma) + \beta \delta A_0 a(0, \gamma) > 0, \end{aligned}$$

což je spor.

První neostrá nerovnost plyne z předpokladu nezápornosti všech charakteristických konstant β , κ , δ , p , $(1 - p)$ a toho, že integrály od nuly do γ jsou nezáporné, neboť funkce $L(y) \geq 0$; $e^{cy} > 0 \forall c \in \mathbb{R}$ a funkce $a(y, \gamma) \geq 0$ i $b(y, \gamma) \geq 0$, vše pro $y \in [0, \gamma]$.

Druhá, již ostrá, nerovnost platí, protože obě hodnoty $a(0, \gamma) > 0$ i $b(0, \gamma) > 0$, konstanty β i δ jsou kladné a alespoň jedna z počátečních podmínek $I_0 > 0$ nebo $A_0 > 0$, čili oba sčítance jsou nezáporné a alespoň jeden z nich je kladný.

2) $L_0 > 0$: Zde je situace jednodušší, ze stejných důvodů jako výše nám stačí ke sporu nerovnost

$$0 = L(\gamma) = \dots \geq L_0 > 0$$

□

Poznamenejme, že jsme dokázali o něco víc, než jsme potřebovali. V modelu SLIAR z Definice 2 požadujeme $L_0 = 0$, my jsme Větu 2.3 ovšem dokázali pro všechny nezáporné počáteční podmínky. To nám prozrazuje, že na začátku epidemie nemusíme předpokládat jen malé množství infekčních osob, ale i nějaké latentní osoby. Jejich přítomnost v populaci se ale dost těžko zjišťuje, protože nevykazují žádné symptomy.

Věta 2.4 *Nechť funkce I , A , R a N jsou řešením z modelu SLIAR. Nechť $I_0 \geq 0$, $A_0 \geq 0$, $R_0 \geq 0$ a $N_0 \geq 0$. Pak všechny funkce I , A , R i N zůstanou nezáporné na celém intervalu $[0, \omega]$.*

Důkaz: Nezápornost funkcí $I(t)$ a $A(t)$ na intervalu $[0, \omega]$ je přímým důsledkem vztahů (2.1) a (2.2), nezápornosti funkcí $L(t)$ a e^{ct} (pro c libovolné) na tomto intervalu a nezápornosti počátečních podmínek I_0 a A_0 .

O funkci $R(t)$ nyní již víme díky nezápornosti funkcí I a A a vztahu (1.5), že je na intervalu $[0, \omega]$ neklesající, a tudíž zdola omezená nezápornou hodnotou R_0 , kterou předpokládáme nulovou (nezápornou).

Konečně funkce N je nezáporná díky vztahu (1.7), ve kterém jsou všechny sčítance na intervalu $[0, \omega]$ nezáporné.

□

2.3 Omezenost shora

Věta 2.5 *Nechť jsou funkce S , L , I , A , R a N řešením z modelu SLIAR. Nechť jsou všechny počáteční podmínky nezáporné. Pak jsou všechny funkce shora omezené.*

Důkaz: Funkce $N(t)$ je na intervalu $(0, \omega]$ nerostoucí díky (1.6) a nezápornosti funkce I , proto je shora omezená hodnotou N_0 . Z předchozího máme, že všechny funkce jsou na tomto intervalu nezáporné a tedy jejich omezenost shora snadno plyne ze vztahu (1.7):

$$\begin{aligned} S &\leq S + L + I + A + R = N \leq N_0 \\ &\vdots \\ R &\leq S + L + I + A + R = N \leq N_0 \end{aligned}$$

□

2.4 Globální existence

Věta 2.6 *Nechť jsou funkce S , L , I , A , R a N řešením z modelu SLIAR. Nechť všechny počáteční podmínky jsou nezáporné. Pak tyto funkce existují a jsou určeny jednoznačně na celém intervalu $[0, +\infty)$.*

Důkaz: Vraťme se k obecné soustavě $x' = f(x)$ z důkazu Věty 2.1. Naše funkce f je spojitá a díky Tvrzení o existenci maximálního řešení, viz. [E], existuje maximální řešení soustavy. Z Tvrzení o vlastnostech maximálního řešení, viz. [F], víme, že maximální řešení opustí každý kompakt. Volme $K = [-1, N_0 + 1]^6 \times [0, \omega]$. K je kompakt a navíc

$$0 \leq S, L, I, A, R, N \leq N_0 \Rightarrow \exists t_1 > 0 : (x(t_1), t_1) \notin K \Rightarrow t_1 > \omega.$$

Proto víme, že $[0, \omega] \subset \mathcal{D}(\varphi)$ pro každé (libovolné) $\omega > 0$, kde $\mathcal{D}(\varphi)$ značí definiční obor maximálního řešení naší soustavy. Musí být $\mathcal{D}(\varphi) = [0, +\infty)$.

□

V následující kapitole se budeme zabývat jedním z nejdůležitějších parametrů ovlivňujících propuknutí a rozsah epidemie, základním reprodukčním číslem. To se v literatuře obvykle značí \mathcal{R}_0 (viz [3], str.159). V tomto textu ale dochází k trochu nepříjemné kolizi značení mezi R_0 jako počáteční podmínkou funkce $R(t)$ v čase $t = 0$ a \mathcal{R}_0 jako základním reprodukčním číslem. Dá se říci, že od teď až do konce textu bude \mathcal{R}_0 značit právě základní reprodukční číslo. My se budeme snažit tyto dvě veličiny alespoň trochu odlišit stylem písma.

Kapitola 3

Základní reprodukční číslo

Základní reprodukční číslo \mathcal{R}_0 má velký význam na počátku šíření epidemie jako míra schopnosti nemoci šířit se populací. Představme si hypotetickou situaci, že do kompletně zdravé populace přibude jeden nakažený člověk. Pak \mathcal{R}_0 můžeme definovat jako počet nakažených tímto jedincem od doby, kdy do populace přišel, až do jeho smrti či uzdravení.

Nyní již je možná vidět význam \mathcal{R}_0 na počátku šíření epidemie. Je-li $\mathcal{R}_0 < 1$, pak hypotetický nakažený jedinec (v reálném případě je to malý počet nakažených ve velké populaci zdravých) nakazí po dobu své nemoci průměrně méně než jednoho člověka a počet nakažených bude klesat, až nemoc vymizí. Naopak když $\mathcal{R}_0 > 1$, pak nejen, že nakažený jedinec za dobu své nemoci dokáže v průměru nakazit jednoho člověka a tím sebe „nahradit“ mezi nemocnými, ale nakazí více než jednoho člověka a počet nemocných poroste.

Jak také uvidíme dále, \mathcal{R}_0 hraje velkou roli při počítání (odhadování) celkové velikosti epidemie. Za zmínku také stojí fakt, že jakmile se jednou nemoc začne šířit, podmínky určující \mathcal{R}_0 se změni a základní reprodukční číslo přestane být vhodným prostředkem pro charakterizaci epidemie.

3.1 Odvození

Pro odvození výpočtu \mathcal{R}_0 vezměme obecný přihrádkový model. Třídy lidí rozdělme podle toho, zda lidé v nich jsou či nejsou nakaženi nemocí.

Definice 3 *Infikovanou třídou nazveme třídu populace z Definice 1, jestliže lidé v ní jsou nositelé patogenu způsobujícího sledované onemocnění (virus chřipky).*

Zdravou třídou nazveme třídu populace, jestliže lidé v ní naopak nejsou nositelé patogenu způsobujícího onemocnění.

Nechť je n infikovaných tříd, a m zdravých tříd. Označme $x \in \mathbb{R}^n$ počet lidí v infikovaných třídách jako složky tohoto vektoru a $y \in \mathbb{R}^m$ počet lidí ve zdravých třídách.

Poznamenejme, že rozklad na zdravé a infikované třídy je opět spíše medicínský, než matematický. Rozklad ale může být i nejednoznačný v závislosti na rozdílné biologické interpretaci modelu.

Definice 4 Jako Γ_i , $i = 1, \dots, n$ označme nárůst počtu osob v i -té infikované třídě za jednotku času v důsledku nového (druhotného) infikování nakaženým jedincem.

Jako Φ_i , $i = 1, \dots, n$ úbytek populace v i -té infikované třídě v důsledku postupu nemoci (přesun lidí do jiné třídy nakažených lidí), smrti či uzdravení lidí (opět za jednotku času).

Jako g označme to, co se děje ve třídách zdravých lidí.

Funkce g nás zas tolik zajímat nebude, jak uvidíme dále. Obecný model tedy můžeme přepsat do tvaru

$$x'_i = \Gamma_i(x, y) - \Phi_i(x, y), \quad i = 1, \dots, n \quad (3.1)$$

$$y'_j = g_j(x, y), \quad j = 1, \dots, m \quad (3.2)$$

Odvození \mathcal{R}_0 je založeno na linearizaci systému ODR okolo rovnovážného stavu bez přítomnosti nemoci. Následující předpoklady ověřují, že tento rovnovážný stav existuje a že model má smysl:

(A1) $\Gamma_i(0, y) = 0$ a $\Phi_i(0, y) = 0 \forall y \geq 0$, $i = 1, \dots, n$.

To znamená, že všechna nová onemocnění mají na svědomí již infikovaní lidé, nepřipouštíme imigraci (nakažených) lidí.

Díky tomu také dostáváme, že množina $\{(0, y), y \geq 0\}$ je invariantní, tedy když jednou nemoc vymizí ($x = 0$ pro $t = t_0$), pak se již nevrátí ($x = 0$ pro $\forall t \geq t_0$). Což také znamená, že rovnovážný stav bez přítomnosti nemoci je také rovnovážným stavem celého systému, o čemž jsme se již v našem speciálním případě přesvědčili v důkazu Věty 2.3.

(A2) $\Gamma_i(x, y) \geq 0 \forall x, y \geq 0$ a pro $\forall i = 1, \dots, n$.

Funkce Γ reprezentuje nově nakažené a proto nesmí být záporná.

(A3) $\Phi_i(x, y) \leq 0$ kdykoli $x_i = 0$, $i = 1, \dots, n$.

i -tá složka funkce Φ reprezentuje úbytek populace v i -té třídě nakažených a proto musí být nekladná vždy, když je prázdná. To znamená, že do této prázdné třídy mohou lidé jen přibýt, nikoli ji opustit.

(A4) $\sum_{i=1}^n \Phi_i(x, y) \geq 0 \forall x, y \geq 0$

Tato suma značí celkový úbytek lidí z infikovaných tříd v důsledku smrti či úplného uzdravení. Ti jsou sice nahrazováni nově nakaženými a celkový počet nakažených může (ale nemusí) růst, nově nakažení ale patří do vektoru Γ .

(A5) Stav bez přítomnosti nemoci, $y' = g(0, y)$ má jediný stacionární bod a ten je asymptoticky stabilní. (Definice viz. [H])

Předpokládejme, že do kompletně zdravé populace přišel jeden nakažený člověk, jako výše, řekněme mu pan X. Počáteční schopnost nemoci šířit se populací je určena lineární zací rovnice (3.1) okolo rovnovážného stavu bez přítomnosti nemoci, tedy v bodě $(0, y_0)$.

Platí rovnost

$$\frac{\partial \Gamma_i}{\partial y_j}(0, y_0) = 0 = \frac{\partial \Phi_i}{\partial y_j}(0, y_0) \quad (3.3)$$

Pro $\forall (i, j), i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, m$.

Totíž díky předpokladu (A1) víme, že oba vektory jsou nulové pro libovolné $y \geq 0$ a tedy i změna této hodnoty vyjádřena parciální derivací podle y_j je nulová. Takže linearizované rovnice pro x mohou být od ostatních odděleny a zapsány způsobem

$$x' = (F - V)x \quad (3.4)$$

Kde F a V jsou matice $n \times n$ tvaru

$$F_{i,j} = \frac{\partial \Gamma_i}{\partial x_j}(0, y_0) \quad a \quad V_{i,j} = \frac{\partial \Phi_i}{\partial x_j}(0, y_0).$$

Předpokládaná doba, kterou pan X stráví v jednotlivých třídách, je vyjádřena integrálem $\int_0^\infty \sigma(t, x_0) dt$, kde $\sigma(t, x_0)$ je řešením systému (3.4) pro $F = 0$ a nezápornou počáteční hodnotu x_0 . Tato počáteční podmínka znamená počet „panů X“ v jednotlivých třídách infikovaných lidí. Řešení systému je

$$\sigma(t, x_0) = e^{-Vt}x_0,$$

kde exponenciála matice je definována jako nekonečná řada

$$e^A = I + A + \frac{A^2}{2} + \frac{A^3}{3!} + \dots + \frac{A^k}{k!} + \dots$$

Funkce σ sleduje cestu pana X od nakažení třídami nemocných až po jeho smrt či úplné uzdravení. Můžeme ji také interpretovat jako pravděpodobnost, že se pan X, který se objevil v čase $t = 0$, v čase t nachází v i -té třídě.

Dále $\int_0^\infty \sigma(t, x_0) dt = V^{-1}x_0$. Prvek (i, j) matice V^{-1} značí očekávaný čas, který člověk nacházející se v j -té třídě stráví v i -té. Existenci V^{-1} budeme předpokládat.

(i, j) -tý prvek matice F charakterizuje počet nových onemocnění způsobených jedincem, který se právě nachází v j -té třídě, až bude v i -té, za jednotku času.

Průměrný počet nově nakažených v důsledku přítomnosti pánů X ve zdravé populaci můžeme spočítat jako

$$\int_0^\infty F e^{-Vt}x_0 = FV^{-1}x_0$$

Definice 5 Jako matici příští generace systému ve stacionárním bodu bez přítomnosti nemoci označme matici $H = FV^{-1}$.

(i, j) -tý prvek matice H nám říká průměrný počet nových onemocnění způsobených jedincem, který se právě nachází v j -té třídě, až bude v i -té. K tomuto musíme ovšem předpokládat, že po celou dobu působení tohoto nemocného se nebudou měnit vnější podmínky.

Definice 6 Základní reprodukční číslo definujeme jako $\mathcal{R}_0 = r(H)$.

Jako $r(H)$ značíme spektrální poloměr matice H , tedy $r(H) = \max\{|\lambda|, \lambda \text{ je vlastní číslo matice } H\}$.

Motivovat k Definici \mathcal{R}_0 nás může nejprve heuristická úvaha. Je-li H matice příští generace, je H^n matice n -té generace a platí $H^n \rightarrow 0$ pro $n \rightarrow \infty \Leftrightarrow r(H) < 1$. Což znamená právě to, že se počet infikovaných postupně zmenšuje až nemoc úplně vymizí a stav bez přítomnosti nemoci je stabilní. Je-li $r(H) > 1$, bude počet infikovaných v dalších generacích růst a nemoc se bude šířit, dokud se nezmění situace natolik, že linearizace okolo rovnovážného stavu bez přítomnosti nemoci přestane vhodně aproximovat skutečnost. I tak ale získáváme, že tento stav je nestabilní.

Nyní se podívejme na formálnější verzi důkazu souvislosti spektrálního poloměru matice H a (asymptotické) stability modelu. Významnou roli hraje známé Tvzení o linearizované asymptotické stabilitě, viz [1].

Díky předpokladu (A1), jak bylo již zmíněno, má matice linearizace celého systému okolo rovnovážného stavu bez přítomnosti nemoci blokovou strukturu

$$J = \begin{pmatrix} F - V & 0 \\ J_{1,2} & J_{2,2} \end{pmatrix}$$

Z definice determinantu, viz [2], str. 46, plyne, že vlastní čísla matice J jsou vlastní čísla příslušná maticím $F - V$ a $J_{2,2}$. Z předpokladu (A5) asymptotické stability víme, že matice $J_{2,2}$ má vlastní čísla se zápornou reálnou částí, proto se můžeme omezit na zkoumání vlastních čísel matice $F - V$. Nyní se podívejme na některé vlastnosti matic F a V .

Nejprve připomeňme definici $F_{i,j} = \frac{\partial \Gamma_i}{\partial x_j}(0, y_0)$. Protože nás zajímají parciální derivace jen podle x , fixujme $y_0 \geq 0$ libovolně. Vyberme $i, j = 1, \dots, n$ libovolně. Díky předpokladu (A1) je $\Gamma_i(0, y_0) = 0$. Dále podle předpokladu (A2) je $\Gamma_i(x, y_0) \geq 0$ pro všechna $x \geq 0$. Uvážíme-li novou funkci $f_{i,j}(x_j) = \Gamma(0, \dots, 0, x_j, 0, \dots, 0, y_0)$, je tato funkce nezáporná na pravém okolí bodu 0 a její derivace v bodě 0 je také nezáporná. Derivace $f'_{i,j}(0)$ ale odpovídá parciální derivaci $\frac{\partial \Gamma_i}{\partial x_j}(0, y_0)$. Navíc i i j jsme vybírali libovolně, proto jsou všechny parciální derivace $\frac{\partial \Gamma_i}{\partial x_j} \geq 0$.

Podobně pro matici V a funkci Φ . Fixujme $y_0 \geq 0$ a $i, j = 1, \dots, n, i \neq j$ libovolně. Pro toto i platí opět dle předpokladu (A1), že $\Phi_i(0, y_0) = 0$. Zavedeme-li obdobnou funkci $g_{i,j}(x_j) = \Phi_i(0, \dots, 0, x_j, 0, \dots, 0, y_0)$, můžeme díky předpokladu (A3) říci, že funkce $g_{i,j}$ je nekladná na pravém okolí bodu 0 a i její derivace v bodě 0 je nekladná. Derivace $g'_{i,j}(0)$ odpovídá parciální derivaci $\frac{\partial \Phi_i}{\partial x_j}(0, y_0)$, takže můžeme vidět, že prvky mimo diagonálu matice V jsou nekladné.

Podívejme se nyní na diagonálu V . Již jsme zafixovali $y_0 \geq 0$ a $j = 1, \dots, n$ libovolně. Předpoklad (A4) můžeme interpretovat také následovně:

$$\sum_{i=1}^n g_{i,j}(x_j) \geq 0 \text{ pro každé } x_j \geq 0.$$

Protože je $g_{i,j}(0) = 0$ pro každé $i, j = 1, \dots, n$, je i celá suma v počátku nulová a podle předpokladu (A4) je nezáporná na pravém okolí nuly.

Stejně jako výše můžeme psát

$$\begin{aligned}
0 &\leq \frac{\partial}{\partial x_j} \sum_{i=1}^n g_{i,j}(0) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial}{\partial x_j} g_{i,j}(0) = \sum_{i=1}^n V_{i,j} \\
0 &\leq V_{j,j} + \sum_{i=1, i \neq j}^n V_{i,j} \\
- \sum_{i=1, i \neq j}^n V_{i,j} &= \sum_{i=1, i \neq j}^n |V_{i,j}| \leq V_{j,j}.
\end{aligned} \tag{3.5}$$

Poslední řádek platí, protože všechny prvky mimo diagonálu matice V jsou nekladné, jak bylo ukázáno výše. Vztah (3.5) je dle [5], str. 134-140, podmínka M_{35} , nutný a postačující předpoklad pro to, aby se matice V dala vyjádřit ve tvaru $V = s\mathbb{I} - B$, kde B je matice se všemi prvky nezápornými a $s \geq r(B)$, $r(B)$ opět značí spektrální poloměr matice B , jedná se o tzv. *matice typu M* ve smyslu následující definice.

Poznamenejme nejprve, že \mathbb{I} značí jednotkovou matici a dále, že v uvedené literatuře je podmínka M_{35} formulována s ostrou nerovností pro regulární *matice typu M* , tedy ty matice, které se dají vyjádřit ve tvaru $M = s\mathbb{I} - B$, kde je vše jako výše, jen $s > r(B)$. Nám stačí existence rozkladu, proto nemusíme požadovat ostrou nerovnost.

Z těchto vlastností se již dá dokázat zápornost reálných částí vlastních čísel matice $F - V$. Důkaz je již spíše algebraický, proto ho zde nebudeme rozvádět do podrobností a odkážeme se na některá dokázaná tvrzení.

Definice 7 *Nechť A je matice typu $n \times n$. Pak ji nazveme*

- (i) *Nezáporná, jsou-li všechny její prvky nezáporné a značíme $A \geq 0$.*
- (ii) *Matice typu Z , jde-li ji napsat ve tvaru $A = s\mathbb{I} - B$, kde $B \geq 0$.*
- (iii) *Matice typu M , je-li to matice Z a navíc $s \geq r(B)$.*

V [5], str. 134-140, podmínka N_{38} je dokázána následující větou

Věta 3.1 *Je-li A matice typu Z , pak existuje $A^{-1} \geq 0$ právě tehdy, když A je regulární matice typu M .*

Nyní díky Větě 3.1 a předpokladu existence inverze víme, že $V^{-1} \geq 0$. Z definice maticového násobení a z $F \geq 0$ dostáváme, že $FV^{-1} \geq 0$. To poslouží v důkaze následující věty.

Věta 3.2 *Nechť matice $F \geq 0$ a V je regulární matice typu M . Nechť existuje matice $(\mathbb{I} - H)^{-1}$. Pak $\mathcal{R}_0 = r(H) < 1$ právě tehdy, když všechna vlastní čísla matice $F - V$ mají záporné reálné části.*

Důkaz: Již víme, že $H = FV^{-1} \geq 0$, tedy $(\mathbb{I} - H)$ je *matice typu Z* . Z Věty 3.1 dostáváme, že $(\mathbb{I} - H)^{-1} \geq 0$ právě tehdy, když $r(H) < 1$. Nyní si všimneme platnosti dvou rovností

$$(V - F)^{-1} = V^{-1} (\mathbb{I} - FV^{-1})^{-1} \tag{3.6}$$

$$V(V - F)^{-1} = \mathbb{I} + F(V - F)^{-1}. \tag{3.7}$$

První rovnost je vidět přímo z definice inverzní matice a násobení (také [2], str. 58). Druhá plyne z následujících vztahů

$$\begin{aligned} V(V-F)^{-1} &= [(V-F) + F](V-F)^{-1} = \\ &= (V-F)(V-F)^{-1} + F(V-F)^{-1} = \mathbb{I} + F(V-F)^{-1} \end{aligned}$$

Díky rovnosti (3.5) a nezápornosti V^{-1} a $(\mathbb{I} - FV^{-1})^{-1}$ nám $r(FV^{-1}) < 1$ implikuje $(V-F)^{-1} \geq 0$. Naopak je-li $(V-F)^{-1} \geq 0$, současně víme, že $F \geq 0$ a tedy celá pravá strana rovnosti (3.6) $\mathbb{I} + F(V-F)^{-1} \geq 0$, proto je i levá strana nezáporná a po dosažení vztahu (3.5) za $(V-F)^{-1}$ zjišťujeme, že i $(\mathbb{I} - FV^{-1})^{-1} \geq 0$. To je, jak již víme z dřívějšíka, právě tehdy, když $r(FV^{-1}) < 1$. Ještě si všimněme, že $(V-F)$ je *matice typu Z*, protože $F \geq 0$ a V je *matice typu M*, takže podle Věty 3.1 platí poslední ekvivalence $(V-F)^{-1} \geq 0$ právě tehdy, když $V-F$ je regulární *matice typu M*.

Již jsme dokázali ekvivalence $r(FV^{-1}) < 1$ právě tehdy, když $(\mathbb{I} - FV^{-1})^{-1} \geq 0$ právě tehdy, když $(V-F)^{-1} \geq 0$ právě tehdy, když $V-F$ je regulární *matice typu M*.

Poslední chybějící ekvivalence, a to $V-F$ je regulární *matice typu M* právě tehdy, když $V-F$ je *matice typu Z* a všechna její vlastní čísla mají kladnou reálnou část je dokázána například v [5], str. 134-140, podmínka G_{20} . My již víme, že $V-F$ je *matice typu Z*, proto je důkaz věty hotov.

□

Dokázali jsme stabilitu systému pro $\mathcal{R}_0 < 1$. K důkazu nestability pro $\mathcal{R}_0 > 1$ se již spokojíme s heuristickou úvahou uvedenou výše, či čtenáře odkážeme na [3], str. 174, 175.

3.2 Výpočet

Věta 3.3 *Pro model SLIAR platí, že $\mathcal{R}_0 = S_0\beta \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right)$.*

Důkaz: V modelu SLIAR jsou infikované třídy L , I a A . Zdravé třídy jsou S a R . Z předchozího $n = 3$, $x \in \mathbb{R}^3$ a $m = 2$, $y \in \mathbb{R}^2$. Také

$$\Gamma = \begin{pmatrix} S\beta(I + \delta A) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}; \quad \Phi = \begin{pmatrix} \kappa L \\ -p\kappa L + \alpha I \\ -(1-p)\kappa L + \eta A \end{pmatrix}$$

Předpoklady (A1) - (A4) se ověří takřka strojově dosazením

(A1) $\Gamma_j(0, y) = 0 = \Phi_j(0, y) \quad \forall y > 0, \quad \forall j = 1, 2, 3$
ano, neboť $x = 0 \Rightarrow L = A = I = 0$ a vše je nulové.

(A2) $\Gamma_j(x, y) \geq 0 \quad \forall x \geq 0, \quad \forall y \geq 0, \quad \forall j = 1, 2, 3$
platí.

(A3) $\Phi_j(x, y) \leq 0 \quad \forall x, y$ takové, že $x_j = 0, x \geq 0$ a $y \geq 0$
Opět splněno, protože $\Phi_1 = 0$ pro $L = 0$, $\Phi_2 = -p\kappa L$ pro $I = 0$
a $\Phi_3 = -(1-p)\kappa L$ pro $A = 0$.

$$(A4) \quad \sum_{j=1}^3 \Phi_j(x, y) \geq 0 \quad \forall x \geq 0, y \geq 0$$

Splněno, neboť $\sum_{j=1}^3 \Phi_j(x, y) = \alpha I + \eta A \geq 0$.

Předpoklad (A5) nám způsobí trochu potíží, protože není splněn přesně v tomto znění. Náš systém bez přítomnosti nemoci $y' = g(0, y)$ totiž nemá jediný rovnovážný stav, ale každý bod tvaru $(0, y_0)$ je stacionární.

Tento systém bez přítomnosti nemoci je pouze stabilní, protože jeho řešení je konstantní pro libovolnou počáteční podmínku tvaru $S(0) = S_0, L(0) = 0, I(0) = 0, A(0) = 0, R(0) = R_0, N(0) = S_0 + R_0$, kde $S_0 \geq 0$ i $R_0 \geq 0$. Konstantí řešení není asymptoticky stabilní, protože nesplňuje podmínku (ii) v Definicí [H]. Dvě konstantní řešení zůstanou od sebe stále stejně vzdálena, proto náš systém splňuje v Definicí [H] pouze podmínku (i) pro $\delta = \varepsilon$, což je vlastní definice stability.

Teoretické odvození v tomto případě ztroskotá v momentě, kdy se pokusíme tvrdit, že stačí vyšetřovat vlastní hodnoty matice $F - V$, protože ty matice $J_{2,2}$ jsou již záporné.

Tento problém řeší teorie centrální variety, například v [1], str. 19-25 je dokázána následující věta: Princip redukce na centrální varietě, viz. [J].

Věta 3.4 *Nechť nulové řešení systému $x' = Ax + f(x, h(x))$ je stabilní, pak je stabilní i řešení systému*

$$\begin{aligned} x' &= Ax + f(x, y) \\ y' &= By + g(x, y), \end{aligned}$$

kde $x \in \mathbb{R}^n, y \in \mathbb{R}^m$, vlastní hodnoty matice A mají nulovou reálnou část, vlastní hodnoty B mají zápornou reálnou část a f a g jsou C^2 funkce, pro které platí $f(0, 0) = \nabla f(0, 0) = 0 = \nabla g(0, 0) = g(0, 0)$.

My jsme v situaci, kdy matici A z Věty 3.4 odpovídá matice $J_{2,2}$ z teoretického odvození. Stav bez přítomnosti nemoci je stabilní, proto nemůže mít matice $J_{2,2}$ žádné vlastní číslo s kladnou reálnou částí. Dále můžeme opět postupovat stejně. Dokážeme, že vlastní čísla matice $F - V$ mají záporné reálné části právě tehdy, když $r(H) < 1$, ale z Věty 3.4 dostaneme pouze stabilitu, ne asymptotickou stabilitu, což nás asi příliš nepřekvapí. Linearizace Γ a Φ okolo stacionárního bodu $(0, y_0)$ má následující tvar:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & S_0\beta & S_0\beta\delta \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}; \quad V = \begin{pmatrix} \kappa & 0 & 0 \\ -p\kappa & \alpha & 0 \\ -(1-p)\kappa & 0 & \eta \end{pmatrix}; \quad V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa} & 0 & 0 \\ \frac{p}{\alpha} & \frac{1}{\alpha} & 0 \\ \frac{(1-p)}{\eta} & 0 & \frac{1}{\eta} \end{pmatrix},$$

čímž jsme splnili předpoklad existence V^{-1} . Dále

$$H := FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{S_0\beta p}{\alpha} + \frac{S_0\beta\delta(1-p)}{\eta} & \frac{S_0\beta}{\alpha} & \frac{S_0\beta\delta}{\eta} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Konečně $\sigma(H) = \left\{ 0; S_0\beta \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right) \right\} \Rightarrow r(H) = S_0\beta \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right)$.

□

V našem modelu je základní reprodukční číslo $\mathcal{R}_0 = S_0\beta \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right)$.

To můžeme vykládat také tak, že přijde-li latentní jedinec do kompletně zdravé populace S_0 , pak s pravděpodobností p se u něj vyvinou symptomy a on nakazí $\frac{\beta S_0}{\alpha}$ lidí za dobu $\frac{1}{\alpha}$, nebo s pravděpodobností $(1-p)$ přejde do asymptomatické třídy, kde nakazí $\frac{\delta\beta S_0}{\eta}$ lidí za dobu $\frac{1}{\eta}$.

Pro úplnost ještě v rychlosti zmiňme předpoklad Věty 3.2 existence $(\mathbb{I} - H)^{-1}$. V tomto speciálním případě, pro kratší zápis s využitím již zavedeného značení, je

$$(\mathbb{I} - H) = \begin{pmatrix} 1 - \mathcal{R}_0 & -\frac{S_0\beta}{\alpha} & -\frac{S_0\beta\delta}{\eta} \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}; \quad (\mathbb{I} - H)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{1-\mathcal{R}_0} & \frac{S_0\beta}{\alpha(1-\mathcal{R}_0)} & \frac{S_0\beta\delta}{\eta(1-\mathcal{R}_0)} \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Inverze existuje za předpokladu $\mathcal{R}_0 \neq 1$, což je prahová hodnota stability systému bez přítomnosti nemoci. Protože v té samé větě je i předpoklad $\mathcal{R}_0 < 1$, můžeme říci, že spočtené základní reprodukční číslo má pro tento konkrétní model stejný význam, jaký má mít základní reprodukční číslo v obecném modelu, zejména jako hodnota pro určení stability systému bez přítomnosti nemoci.

Všimněme si také, že opravdu platí $(\mathbb{I} - H)^{-1} \geq 0$ pro $\mathcal{R}_0 < 1$, jak jsme v obecném případě dokázali.

Kapitola 4

Celková velikost epidemie

Celková velikost epidemie je rozhodně jedna z věcí, která odborníky ve zdravotnictví velmi zajímá a má vliv na vyhodnocování nebezpečnosti nemoci a způsoby jejího zvládnutí. Úkolem matematického modelování je alespoň přibližně na tuto otázku odpovědět. Může být diskutabilní, jaká data budou mít matematici k dispozici před tím, než epidemie vypukne či na jejím úplném začátku. U chřipky ale máme tu výhodu, že můžeme sledovat její chování každoročně během větší, či menší epidemie a shromažďovat tak potřebná data ve velkém množství.

Celková velikost epidemie také může být jedním z prostředků pro určení charakteristických, ale těžko měřitelných konstant příslušné epidemie, jako je míra vzájemných kontaktů β . To ale bohužel většinou funguje až retrospektivně, ale i tak může mít pozitivní přínos pro vyhodnocování příštích epidemií.

V následujícím textu je popsán jeden z možných způsobů výpočtu celkové velikosti epidemie pro náš, již odvozený, model SLIAR.

4.1 Existence limit a integrálů

Dále nás bude zajímat chování funkcí a jejich integrálů pro $t \rightarrow \infty$.

Věta 4.1 *Nechť jsou funkce S , R a N řešením z modelu SLIAR. Necht' jsou všechny počáteční podmínky nezáporné. Pak existují $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$, $R_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t)$ a $N_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} N(t)$ a všechny jsou vlastní.*

Důkaz: Z Definice 2 a Vět 2.1 až 2.5 je vidět, že funkce S a N jsou nerostoucí a zdola omezené a funkce R je neklesající a shora omezená a tedy díky Větě o monotónii a limitě, viz. [G], existují jejich vlastní limity jako supremum, respektive infimum funkčních hodnot.

⊠

Věta 4.2 *Nechť jsou funkce S , L , I , A , R a N řešení z modelu SLIAR. Necht' jsou všechny počáteční podmínky nezáporné. Pak integrály $\int_0^\infty I(s) ds$ a $\int_0^\infty A(s) ds$ existují a jsou konečné.*

Důkaz: Po několika úpravách rovnic (1.5) a (1.6), dostáváme

$$\begin{aligned} N' &= -(1-f)\alpha I & | \int_0^t, t \rightarrow \infty \\ R' &= f\alpha I + \eta A & | \int_0^t, t \rightarrow \infty \\ N_\infty - N_0 &= -(1-f)\alpha \int_0^\infty I(s) ds \\ R_\infty - R_0 &= f\alpha \int_0^\infty I(s) ds + \eta \int_0^\infty A(s) ds \end{aligned}$$

Oba integrály konvergují, protože

$$\int_0^\infty I(s) ds = \frac{N_\infty - N_0}{-(1-f)\alpha} \quad (4.1)$$

$$\int_0^\infty A(s) ds = \frac{R_\infty - R_0 - f\alpha \int_0^\infty I(s) ds}{\eta} \quad (4.2)$$

V obou rovnicích (4.1) i (4.2) je pravá strana konečná. V rovnosti (4.1) díky Věť 4.1 a v rovnosti (4.2) díky předchozímu a také Věť 4.1. Tudíž je i levá strana konečná.

☒

Důsledek 4.3 *Nechť je vše jako ve Věť 4.2. Pak*

a) *limita $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty$ je dokonce kladná.*

b) $\int_0^\infty S(s)\beta(I(s) + \delta A(s)) ds = -S_\infty + S_0$ *a integrál konverguje.*

Důkaz: a) Začneme s rovnicí (1.1). S uvážením toho, že $S > 0$ pro všechna $t > 0$, proto můžeme v rovnici (1.1) dělit, dostáváme podobně jako v důkazu Věty 4.2, že

$$\begin{aligned} \frac{S'}{S} &= -\beta(I + \delta A) & | \int_0^t, t \rightarrow \infty \\ \ln S_\infty &= -\beta \int_0^\infty I(s) ds - \beta\delta \int_0^\infty A(s) ds + \ln S_0. \end{aligned}$$

Protože pravá strana je konečná díky Věť 4.2 a $S_0 > 0$, je i levá strana konečná. Z vlastností funkce logaritmus plyne, že $S_\infty > 0$.

b) Opět využijeme rovnici (1.1), ale tentokrát trochu jinak:

$$\begin{aligned} S' &= -S\beta(I + \delta A) & | \int_0^t, t \rightarrow \infty \\ -S_\infty + S_0 &= \int_0^\infty S(s)\beta(I(s) + \delta A(s)) ds. \end{aligned}$$

Integrál konverguje, protože výraz na levé straně rovnosti je konečný díky Věť 4.1.

☒

Důsledek, bod a), nám říká, že část populace zůstane zdravá po celou dobu trvání epidemie, což je jistě potěšující zjištění.

Nyní pokračujeme v nastoleném trendu zkoumání konvergence integrálů. Pusťme se do $\int_0^\infty L(s) ds$. Zde využijeme všechny znalosti doposud získané v této kapitole.

Věta 4.4 *Nechť jsou funkce S, L, I, A, R a N řešení z modelu SLIAR, všechny počáteční podmínky jsou nezáporné. Pak $\int_0^\infty L(s) ds$ existuje a je konečný.*

Důkaz: Abychom dokázali tuto větu, zavedeme novou funkci

$$g(t) := \int_0^t L(s) ds$$

O funkci $g(t)$ víme, že je neklesající, neboť $g'(t) = L(t) \geq 0$. Je definována pro všechna $t > 0$, neboť jde o integrál ze spojitě nezáporné funkce. Navíc funkce g je spojitá, protože $g(t_0) - g(t) = \int_t^{t_0} L(s) ds \rightarrow 0$ pro $t \rightarrow t_0$. Dle Věty o monotónii a limitě, viz. [G], existuje její limita pro $t \rightarrow \infty$ a platí

$$\lim_{t \rightarrow \infty} g(t) = c \in \mathbb{R}_0^+ \cup \{+\infty\}.$$

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

To znamená, že pro každé $k \in \mathbb{R}$ existuje t_k takové, že pro každé $t > t_k$ je $g(t) > k$. Integrací od 0 do t rovnice (1.2) a následným využitím mezikroku v důkaze Důsledku 4.3 dostáváme vztah

$$\begin{aligned} L(t) - L_0 &= \int_0^t S(s) \beta(I(s) + \delta A(s)) ds - \kappa \int_0^t L(s) ds \\ \frac{L(t)}{\kappa} &= \frac{S_0 - S(t) + L_0}{\kappa} - \int_0^t L(s) ds \end{aligned}$$

Z Věty 4.1 také víme, že existuje $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty$, což v řeči epsilon-delta znamená, že pro každé $\varepsilon > 0$ existuje t_ε takové, že pro každé $t > t_\varepsilon$ je $|S(t) - S_\infty| < \varepsilon$, speciálně pro $\varepsilon = 1$ existuje t_ε takové, že pro každé $t > t_\varepsilon$ je $S_\infty - 1 < S(t) < S_\infty + 1$.

Nyní uvažme $K = \frac{S_0 + S_\infty + L_0 + 1}{\kappa}$. Díky tomu, že $\lim_{t \rightarrow \infty} g(t) = \infty$, existuje t_K takové, že pro každé $t > t_K$ je $\int_0^t L(s) ds > K$, jak bylo ukázáno výše. Volme $t_1 > \max\{t_\varepsilon, t_K\}$. Platí

$$\begin{aligned} \frac{L(t_1)}{\kappa} &= \frac{S_0 - S(t_1) + L_0}{\kappa} - \int_0^{t_1} L(s) ds \leq \left| \frac{S_0 - S(t_1) + L_0}{\kappa} \right| - \int_0^{t_1} L(s) ds \stackrel{(*)}{\leq} \\ &\stackrel{(*)}{\leq} \frac{S_0 + S(t_1) + L_0}{\kappa} - \int_0^{t_1} L(s) ds \stackrel{(**)}{<} \frac{S_0 + S_\infty + L_0 + 1}{\kappa} - \int_0^{t_1} L(s) ds = \\ &= K - \int_0^{t_1} L(s) ds \stackrel{(***)}{<} 0. \end{aligned}$$

Což je spor, protože $\frac{L(t_1)}{\kappa} < 0 \Rightarrow L(t_1) < 0$, ale $L(t) \geq 0$ pro každé $t \in [0, \infty)$, speciálně pro $t = t_1$.

(*) Platí díky vztahu $\left| \frac{S_0 - S(t_1) + L_0}{\kappa} \right| \leq \frac{|S_0| + |S(t_1)| + |L_0|}{\kappa}$ a nezápornosti všeho.

(**) Protože $t_1 > t_\varepsilon$ je $S(t_1) < S_\infty + 1$.

(***) Také $t_1 > t_K$, takže $g(t_1) = \int_0^{t_1} L(s) ds > K$.

Dostáváme existenci vlastní limity

$$c = \lim_{t \rightarrow \infty} g(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t L(s) ds = \int_0^\infty L(s) ds \in [0, \infty).$$

Integrál tedy konverguje a Věta 4.4 je dokázána.

☒

Věta 4.5 *Nechť jsou funkce S, L, I, A, R a N řešením z modelu SLIAR, všechny počáteční podmínky nezáporné. Pak existují limity $\lim_{t \rightarrow \infty} L(t) = L_\infty$, $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_\infty$ a $\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) = A_\infty$.*

Důkaz: Stejným postupem, jako v důkazu Věty 4.2 i 4.3, ještě s využitím Důsledku 4.3 b), dostaneme existenci limity $\lim_{t \rightarrow \infty} L(t)$, neboť

$$L' = S\beta(I + \delta A) - \kappa L \quad \Big| \int_0^t, t \rightarrow \infty$$

$$L_\infty = S_0 - S_\infty - \kappa \int_0^\infty L(s) ds + L_0.$$

Levá strana je konečná, protože pravá je konečná.

Obdobně vyšetříme limity I_∞ a A_∞ . Z rovnic (1.3) a (1.4) dostáváme opět integrací od 0 do t a následným limitním přechodem

$$I_\infty - I_0 = p\kappa \int_0^\infty L(s) ds - \alpha \int_0^\infty I(s) ds$$

$$A_\infty - A_0 = (1 - p)\kappa \int_0^\infty L(s) ds - \eta \int_0^\infty A(s) ds.$$

Limity existují, protože všechny integrály i počáteční podmínky jsou vlastní.

☒

Věta 4.6 *Nechť jsou funkce S, L, I, A, R a N řešením z modelu SLIAR, všechny počáteční podmínky nezáporné. Pak $L_\infty = I_\infty = A_\infty = 0$.*

Důkaz: Již jsme zjistili, že všechny limity $S_\infty, L_\infty, I_\infty, A_\infty, R_\infty, N_\infty$ opravdu existují a jsou vlastní. Také víme, že všechny funkce jsou nezáporné, takže i jejich limity v nekonečnu jsou nezáporné. Navíc ještě víme, že S_∞ je dokonce kladná. Budeme postupovat sporem, nechť věta neplatí. Proto je alespoň jedna z limit nenulová. Předpokládejme nejprve, že $A_\infty > 0$ a zbylé dvě hodnoty libovolně nezáporné.

Protože existují vlastní limity A_∞ a S_∞ , tak pro každé $\varepsilon > 0$ existuje $t_\varepsilon^A > 0$, že pro každé $t > t_\varepsilon^A$ je $|A(t) - A_\infty| < \varepsilon$ a také existuje $t_\varepsilon^S > 0$, že pro každé $t > t_\varepsilon^S$ je

$|S(t) - S_\infty| < \varepsilon$. Volme $\varepsilon = \varepsilon_m = \min \left\{ \frac{A_\infty}{2}; \frac{S_\infty}{2} \right\} > 0$ a $t > \max \{t_{\varepsilon_m}^A; t_{\varepsilon_m}^S\}$ libovolné. Pro toto t platí:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -S(t) \beta (I(t) + \delta A(t)) \leq -(S_\infty - \varepsilon_m) \beta [0 + \delta (A_\infty - \varepsilon_m)] = \\ &= -(S_\infty - \varepsilon_m) \beta \delta (A_\infty - \varepsilon_m) \leq -\beta \delta \varepsilon_m^2 < 0. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Ke sporu nás přivede například Lagrangeova věta o střední hodnotě, viz [K]. Neboť dokážeme, že v tomto případě S vlastní limitu nemá. Využijeme také monotonii funkce S . Pro každé $t \in \mathbb{R}_0^+$ platí $S(t) \geq S(t+1) \geq S(\infty)$, tedy

$$|S(t) - S(\infty)| = S(t) - S(\infty) \geq S(t) - S(t+1) = |S(t) - S(t+1)| \quad (4.4)$$

Zvolme $\varepsilon = \frac{\beta \delta [\min \{ \frac{A_\infty}{2}; \frac{S_\infty}{2} \}]^2}{2} = \beta \delta \frac{\varepsilon_m^2}{2} > 0$. K němu existuje takové t'_0 , že pro každé $t > t'_0$ je $|S(t) - S_\infty| < \varepsilon$. Zkoumáme limitu v nekonečnu, proto nám stačí brát t_0 velká. Abychom postupovali formálně správně, označme $t_0 = \max \{t'_0; t_{\varepsilon_m}^A; t_{\varepsilon_m}^S\}$. Uvažme interval $[t_0 + 1; t_0 + 2]$. S je spojitá a spojitě diferencovatelná na celém \mathbb{R}_0^+ , takže podle Lagrangeovy věty existuje $\xi \in (t_0 + 1; t_0 + 2)$, že

$$\frac{S(t_0 + 2) - S(t_0 + 1)}{t_0 + 2 - t_0 - 1} = S(t_0 + 2) - S(t_0 + 1) = S'(\xi). \quad (4.5)$$

S využitím vztahu (4.4) a (4.3) přenásobeného -1 již dojdeme ke sporu

$$\begin{aligned} |S(t_0 + 1) - S(\infty)| &\geq |S(t_0 + 1) - S(t_0 + 2)| = S(t_0 + 1) - S(t_0 + 2) = \\ &= -S'(\xi) \geq \beta \delta \varepsilon_m^2 = 2\varepsilon > \varepsilon, \end{aligned}$$

protože jsme našli $t_0 + 1 > t_0$, pro které neplatí limitní nerovnost.

Kdybychom nyní předpokládali kladnou hodnotu I_∞ , pak bychom v důkaze postupovali stejně, jen u prvního odhadu derivace by vyšlo

$$S'(t) \leq -\beta \left[\min \left\{ \frac{I_\infty}{2}; \frac{S_\infty}{2} \right\} \right]^2. \quad (4.6)$$

Dále by byl postup analogický.

Nyní již víme, že $I_\infty = 0 = A_\infty$. Nechť tedy $L_\infty > 0$. Protože postup je opět velmi podobný, budeme jednotlivé kroky zapisovat spíše schematicky. Vyjdeme z rovnice $L'(t) = S(t) \beta (I(t) + \delta A(t)) - \kappa L(t)$. Platí, že $\lim_{t \rightarrow \infty} L'(t) = -\kappa L_\infty$. Proto od jistého t_0 je $L'(t) \leq -\frac{\kappa L_\infty}{2} < 0$, což je analogie vztahu (4.3). Tentokrát máme monotonii jen od jistého t_0 , takže vztah podobný tomu (4.4) platí jen od t_0 dále, což nás nijak neomezuje. Ke sporu dojdeme stejně, jen zvolíme $\varepsilon = \frac{\kappa L_\infty}{4}$

⊠

Věta 4.6 nám vlastně říká, že nemoc z populace nakonec vymizí pro každou nezápornou počáteční podmínku, což, jak víme ze zkušenosti, zrovna u chřipky není pravda. To je další důvod, proč má náš model šanci jen na krátkých časových úsecích.

4.2 Vlastní výpočet

V této sekci se pokusíme vyjádřit konkrétní vztah pro celkovou velikost epidemie, příslušný modelu SLIAR. Předpokládejme, jak bylo již naznačeno v úvodu, že $L_0 = 0 = A_0$. V minulé části jsme zjistili, že i $L_\infty = I_\infty = A_\infty = 0$. Budeme hledat vztah mezi S_0 a S_∞ . Pro model SLIAR se tento vztah hledá lépe v logaritmickém tvaru $\ln S_0$ a $\ln S_\infty$. V integrálech už budeme pro krátkost vypouštět argumenty funkcí, vždy se ale jedná o integrál z funkce proměnné s , tedy $\int f(s) ds$.

Věta 4.7 *V modelu SLIAR je vztah pro celkovou velikost epidemie vyjádřen vzorcem $\ln S_0 - \ln S_\infty = \frac{\beta I_0}{\alpha} + \left(1 - \frac{S_\infty}{S_0}\right) \mathcal{R}_0$.*

Důkaz: Z předchozího již víme, že

$$\begin{aligned} \ln S_\infty - \ln S_0 &= - \int_0^\infty \beta (I + \delta A) \Rightarrow \\ \Rightarrow \ln S_0 - \ln S_\infty &= \beta \int_0^\infty I + \beta \delta \int_0^\infty A \end{aligned} \quad (4.7)$$

Ještě pár přípravných výpočtů

$$I_\infty - I_0 = -I_0 = p\kappa \int_0^\infty L - \alpha \int_0^\infty I \Rightarrow \int_0^\infty I = \frac{p\kappa \int_0^\infty L + I_0}{\alpha} \quad (4.8)$$

$$A_\infty - A_0 = 0 = (1-p)\kappa \int_0^\infty L - \eta \int_0^\infty A \Rightarrow \int_0^\infty A = \frac{(1-p)\kappa \int_0^\infty L}{\eta} \quad (4.9)$$

$$L_\infty - L_0 = 0 = \int_0^\infty S\beta (I + \delta A) - \kappa \int_0^\infty L \quad (4.10)$$

$$S_\infty - S_0 = - \int_0^\infty S\beta (I + \delta A) \quad (4.11)$$

Rovnice (4.10) a (4.11) dají dohromady

$$0 = S_0 - S_\infty - \kappa \int_0^\infty L \Rightarrow \kappa \int_0^\infty L = S_0 - S_\infty \quad (4.12)$$

Konečně dosadíme rovnice (4.8), (4.9) a (4.12) do (4.7). Dostáváme

$$\begin{aligned} \ln S_0 - \ln S_\infty &= \beta \frac{p\kappa \int_0^\infty L + I_0}{\alpha} + \beta \delta \frac{(1-p)\kappa \int_0^\infty L}{\eta} = \\ &= \beta \frac{p(S_0 - S_\infty) + I_0}{\alpha} + \beta \delta \frac{(1-p)(S_0 - S_\infty)}{\eta} = \\ &= \frac{\beta I_0}{\alpha} + \beta (S_0 - S_\infty) \left[\frac{p}{\alpha} + \frac{\delta(1-p)}{\eta} \right] \stackrel{(*)}{=} \\ &\stackrel{(*)}{=} \frac{\beta I_0}{\alpha} + \left(1 - \frac{S_\infty}{S_0}\right) \beta S_0 \left[\frac{p}{\alpha} + \frac{\delta(1-p)}{\eta} \right] \stackrel{(**)}{=} \\ &\stackrel{(**)}{=} \frac{\beta I_0}{\alpha} + \left(1 - \frac{S_\infty}{S_0}\right) \mathcal{R}_0 \end{aligned}$$

- (*) Zde využíváme, že $S_0 > 0$, což je logický požadavek, aby bylo koho nakazit nemocí.
- (**) V této rovnosti zas potřebujeme definici \mathcal{R}_0 pro náš model, které jsme si spočítali v předchozí kapitole.

☒

Kapitola 5

Aplikace

Tato kapitola má za cíl ukázat možné užití modelu, jeho numerické výstupy a představit jeho výhody a slabiny ve srovnání s reálnými daty nemocnosti chřipky v České republice. Na různých grafech si můžeme ověřit naše teoretické úvahy o chování a vlastnostech funkcí a porovnat, jak dobře přibližují realitu.

5.1 Výchozí nastavení

Nejprve uveďme, že získaná statistická data nám říkají celkový počet diagnostikovaných a lékaři nahlášených případů chřipkových onemocnění v České republice za týden. Proto i my budeme volit týden jako jednotku času.

Abychom mohli dostat nějaká relevantní data, musíme v modelu dosadit za všechny konstanty charakterizující chování nemoci a ty musíme někde získat. V knize [3], str. 325, 326 je uveden příklad, kdy byl model SLIAR využit pro modelování asijské chřipky v roce 1957 a jsou zde uvedeny i všechny potřebné konstanty. Další možnost, kterou máme, je vzít základní nastavení softwaru Influsim (viz Odkaz [11]) a použít tyto konstanty. Ty se ale od těch z roku 1957 příliš neliší.

Z výše uvedených zdrojů zjišťujeme, že průměrná latentní doba se pohybuje okolo 2 dnů, asymptotická trvá asi 4 dny a průměrná infekční doba se pohybuje mezi 4 a 5 dny, vše v závislosti na chování a agresivitě příslušného virového kmenu. I u nás v republice pozorujeme v různých letech epidemie různých velikostí způsobené odlišnými kmeny chřipky, proto i my budeme drobně přizpůsobovat volené konstanty.

Již jsme odvodili, že konstanty κ , α a η jsou převrácené hodnoty průměrné doby strávené v příslušné třídě. Uvědomme si, že naše jednotka času není den, ale týden a tedy délku pobytu v jednotlivých třídách musíme vyjádřit v týdnech. Například je $\kappa = \frac{7}{2}$, protože průměrná latentní doba jsou $\frac{2}{7}$ týdne. Všechny konstanty κ , α a η budou vždy u příslušného grafu vyčísleny.

Úmrtnost $(1 - f)$ můžeme alespoň přibližně zjistit například na internetových stránkách [10]. Zde je uvedeno, že 1% infikovaných je hospitalizováno a z tohoto 1% jich 8% umírá. Takže jako míru úmrtnosti můžeme vzít $(1 - f) = 0.0008$ a $f = 0.9992$. Poměr p se volí obvykle jako $p = \frac{2}{3}$.

Musíme ještě určit konstantu β . Ta se určuje nejsložitěji. V knize [3], str. 325, 326 je odvozena ze znalosti míry infekčnosti epidemie.

Definice 8 (i) *Míru infikovanosti definujeme jako veličinu $w' = 1 - \frac{S_\infty}{N_0}$*

(ii) *Míru infekčnosti definujeme jako veličinu $w = p \left[1 - \frac{S_\infty}{N_0} \right]$*

Číslo w' , resp. w , nám říká poměr lidí, kteří byli v průběhu celé epidemie nakaženi virem, resp. kteří se stali infekčními, k celkovému počtu jedinců v populaci. Tyto vztahy nemají takový teoretický význam pro matematiky, jako například \mathcal{R}_0 , ale zejména vztah (ii) je důležitý pro epidemiology, protože se dá přímo změřit a nemusí se počítat.

Když známe poměr w , všechny počáteční podmínky a ostatní konstanty mimo β , jsme schopni spočítat limitu S_∞ jako $S_\infty = N_0 \left(1 - \frac{w}{p} \right)$. Díky ní zas ze vztahu pro celkovou velikost epidemie, se zanedbáním I_0 jako malého počtu infekčních osob na začátku epidemie, určíme alespoň přibližně $\mathcal{R}_0 = S_0 \left(\frac{\ln S_0 - \ln S_\infty}{S_0 - S_\infty} \right)$. Odtud již z definice \mathcal{R}_0 dostaneme vztah

$$\beta' S_0 = \frac{\mathcal{R}_0}{\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta}}. \quad (5.1)$$

Ze vztahu (5.1) již umíme vyčíslit konstantu β' pouhým vydělením známou počáteční podmínkou S_0 .

V knize [3], ve zmiňovaném příkladu na str. 325, 326 je uveden výpočet výrazu $S_0\beta'$, který byl následně využit v numerickém modelu. Výpočet sleduje postup výše s dosazenými konstantami $w = 0.326$, $p = \frac{2}{3}$, $\delta = 0.5$, $\kappa = \frac{1}{1.9}$ a $\alpha = \frac{1}{4.1} = \eta$ v populaci o celkovém počtu 2000 osob, tedy $N_0 = 2000$. Po dosazení získáváme rovnost

$$\beta' S_0 = 0.402.$$

Předpoklad homogenní populace a deterministického chování jedince nás vede k tomu, že je jedno, jak velkou populaci uvažujeme. Výraz βS_0 proto zůstane stejný pro populaci libovolné velikosti.

Pro běžnou chřipku hodnoty jako míra infikovanosti nebo míra infekčnosti z Definice 8 bohužel nejsou k dispozici, proto se spokojíme s údaji z knihy [3] a budeme dále předpokládat, že β se, jako konstanta charakterizující počet kontaktů mezi lidmi, v průběhu několika desetiletí příliš nezměnila. Menší komplikací může být, že v tomto příkladu je jako jednotka času brán jeden den. Za týden se ale stihne přesně sedmkrát více kontaktů mezi lidmi, než za den, proto stačí získanou β' vynásobit sedmi. Toto heuristické odůvodnění můžeme formalizovat pohledem na postup výpočtu. Konstanty α a η se objevují až ve vztahu (5.1). Vynásobíme-li obě sedmi, což odpovídá změně jednotky na časové ose, můžeme toto číslo vytknout a po úpravě složeného zlomku zjišťujeme, že jsme sedmi vynásobili vlastně celý výraz.

$$\begin{aligned} \beta S_0 &= \frac{\mathcal{R}_0}{\frac{p}{7\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{7\eta}} = \frac{\mathcal{R}_0}{\frac{1}{7} \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right)} = \frac{7\mathcal{R}_0}{\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta}} \\ \beta S_0 &= 7\beta' S_0. \end{aligned}$$

Nezbývá, než vyčíslit

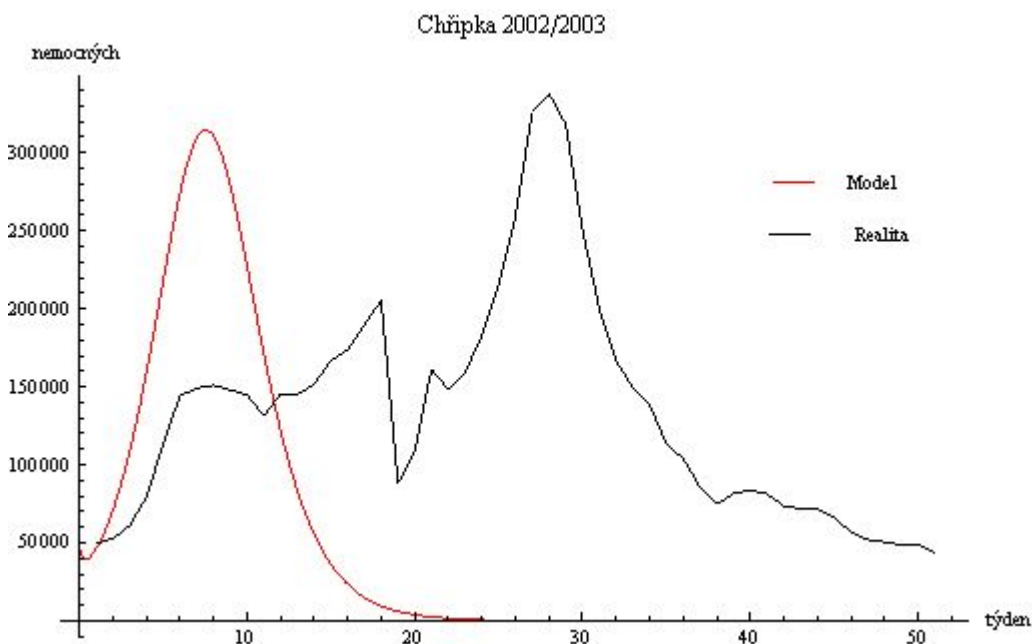
$$\beta S_0 = 2.814. \quad (5.2)$$

Vztah (5.2) budeme dále využívat při numerických výpočtech k vyčíslení konstanty β z počátečního nastavení modelu.

5.2 Numerické výsledky

Plni očekávání a optimismu z předchozích teoretických úspěchů se nyní pustíme do samotného modelování. K numerickému řešení modelu SLIAR s konkrétními daty a jejich vizualizaci v podobě grafů jsme použili software Wolfram Mathematica 7.0. Jakým způsobem Mathematica řešila tuto soustavu obyčejných diferenciálních rovnic ponecháváme na ní a v tomto směru jí budeme plně důvěřovat.

Začneme v létě 2002. Český statistický úřad udává na svých stránkách, viz. [9], že v ČR tou dobou žilo asi 10 200 000 lidí, to bude naše N_0 . V modelu se předpokládá malý počet nakažených. My vezmeme nejmenší počet nemocných od začátku roku 2002, ten je v 34. týdnu tohoto roku a dostáváme $I_0 = 49674$. Ostatní třídy kromě S se předpokládají prázdné a tedy $S_0 = N_0 - I_0 = 10150326$, $L_0 = A_0 = R_0 = 0$. Ještě ostatní užité konstanty $\kappa = \frac{7}{1.9}$, $\alpha = \frac{7}{4.5}$, $\eta = \frac{7}{4.1}$, $f = 0.9992$ a $p = \frac{2}{3}$ a ze vztahu (5.2) dopočítáme β . Nyní již známe vše, co potřebujeme a necháme Mathematicu, aby nám dala výsledek. Níže uvedený graf zobrazuje srovnání vymodelované křivky počtu infekčních lidí s nahlášenými případy chřipky na území České republiky v rozmezí 34. týden 2002 až 32. týden 2003.



Obr. 5.1, graf srovnává reálná data s modelovanými v rozmezí 34/2002 až 32/2003.

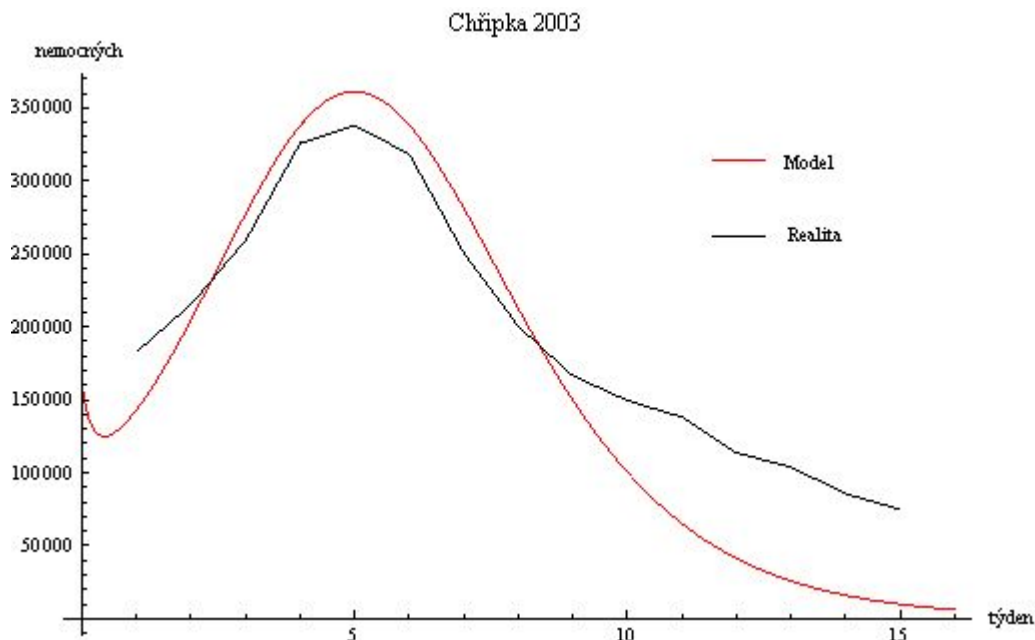
Vidíme, že optimismus byl předčasný. Na časové ose trvající přibližně jeden rok náš model zkrachoval. Hlavní důvody jsou uvedeny v podkapitole 1.3. Velkou roli hrají zejména sezónní vlivy. Ty můžeme trochu obejít, zaměříme-li se jen na hlavní sezónu, tedy zimu na začátku roku 2003.

V Přílohách $[\alpha]$ až $[\delta]$ si můžeme prohlédnout chování ostatních funkcí a porovnat je s našimi teoretickými předpoklady co se týče monotonie a limit v nekonečnu.

Ještě jako zajímavost bychom zmínili chování grafu reálných případů mezi 19. a 21. týdnem modelovaného úseku, kdy zaznamenáváme zdánlivě ničím neodůvodněný dramatický pokles onemocnění. Podíváme-li se do kalendáře, těmito dvěma týdny odpo-

vídají vánoční svátky, kdy se, podle slov odborníků ze státního zdravotního ústavu, nestůně ani neordinuje.

Nyní již přistupme k modelování vlastní chřipkové sezóny. Nastavení modelu ponecháme stejné, jen se posuneme v čase do čtvrtého týdne roku 2003, kdy počet nemocných začíná rychle stoupat. Nastavíme počáteční hodnotu $I_0 = 159018$. Následující graf srovnává data v rozmezí 4. až 19. týdne roku 2003.



Obr. 5.2, graf srovnává reálná data s modelovanými v rozmezí 4./2003 až 19./2003.

Jak můžeme vidět, naše výsledky na takto krátkém časovém úseku jsou až překvapivě dobré (překvapivě s ohledem na jednoduchost modelu). Modelovaná křivka přibližně kopíruje realitu, vrchol epidemie vidíme přibližně ve stejnou dobu a i nakažených model předpovídá jen o málo více. Celý průběh naší modelované křivky je ale strmější. Jak vzestup, tak i pokles nemocnosti byl ve skutečnosti pozvolnější a úplný závěr epidemie se se skutečností rozcáhá nadobro, protože zatímco náš model spěje k nule, chřipka v populaci dál vesele řádí, i když už ne v takové míře.

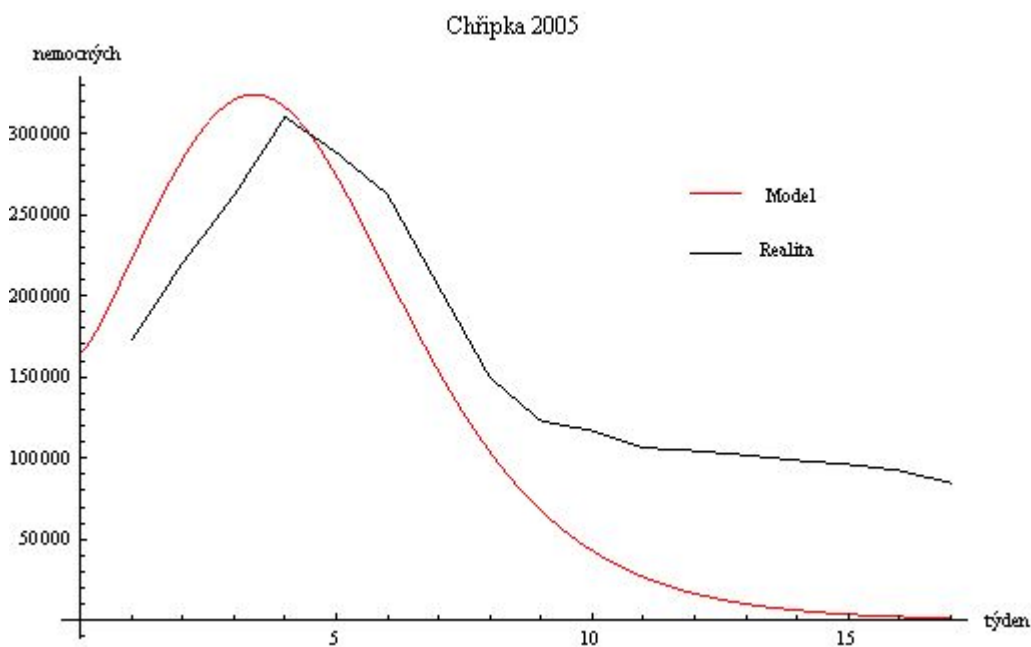
Za povšimnutí také stojí jakési podivné chování našeho modelu na začátku časové osy, kde chvíli počet infekčních lidí dokonce klesá. To je způsobeno nerealistickým předpokladem, že ostatní třídy infikovaných lidí jsou prázdné a my musíme nějakou dobu čekat, než se naplní. Tyto třídy však jsou v reálném čase již naplněny a šíření nemoci nic nezpomaluje. Proto jsme také všechna tvrzení v Kapitolách 2 až 4 dokazovali pro obecnější případ, než požadoval vlastní model, a to pro všechny počáteční podmínky nezáporné a ne jen pro dvě nezáporné (I_0 a S_0) a ostatní nulové. Můžeme tedy tyto třídy alespoň přibližně naplnit již na počátku a zlepšit tak chování modelu.

Protože latentní člověk se stane infekčním s pravděpodobností $p = \frac{2}{3}$ a asymptotický s pravděpodobností poloviční, je rozumné předpokládat, že ve třídě A je polovina lidí z těch, kteří jsou ve třídě I . Horší je to se skupinou latentních lidí. Ti se v populaci jen těžko identifikují, protože ani oni sami nevědí, že jsou nakaženi. Jejich počet můžeme odhadnout třeba z předešlých výsledků, zejména ze srovnání v Příloze [1], kde se na

začátku počet latentních lidí pohybuje přibližně v prostředku mezi počtem infekčních a asymptotických osob. Proto můžeme alespoň zhruba vzít počet latentních lidí L_0 jako aritmetický průměr $L_0 = \frac{I_0 + A_0}{2}$.

Poučení předešlými výsledky se podívejme do roku 2005. Již víme, že na delším časovém úseku nemáme šanci a proto se rovnou podívejme na hlavní chřipkovou sezónu. Tento rok se republikou šířil o něco mírnější kmen, ale i tak můžeme rozeznat a oddělit hlavní chřipkovou sezónu probíhající v období mezi 4. a 21. týdnem tohoto roku. I my poněkud upravíme konstanty charakterizující nemoc. Změny se projeví pouze na konstantách charakterizujících nebezpečnost nemoci, tedy α a η .

Bereme $\alpha = \frac{7}{4} = \eta$. Upravíme i počáteční podmínky. Celková velikost populace se podle Českého statistického úřadu (viz [9]) příliš nezměnila, proto necháme $N_0 = 10200000$. Dále $I_0 = 164934$ a naplníme také ostatní infikované třídy - $A_0 = 82467$ a $L_0 = 123700$. Dopočítáme, kolik lidí zbude ve třídě S . Zjišťujeme, že $S_0 = 9828899$. Ze vztahu (5.2) dopočítáme konstantu β a dostáváme následující graf



Obr. 5.3, graf srovnává reálná data s modelovanými v rozmezí 4/2005 až 21/2005.

I nyní je aproximace ucházející, modelovaný počet infekčních onemocnění roste i klesá podobně strmě a počet případů je opět jen o málo větší, než by odpovídalo realitě. Jen vrchol epidemie model předpovídá o týden dříve a nakonec křivka musí k nule, zatímco chřipka v populaci zůstává i po roce 2005.

Ještě zdůrazněme, že Kapitola 5 má pouze ilustrovat chování modelu a srovnat výsledky s reálnými daty. Bohužel v České republice nejsou dostupné konstanty použitelné v modelu SLIAR pro jednotlivé roky, proto jsme je v tomto textu spíše odhadovali na základě některých uvedených faktů.

Kapitola 6

Závěr

Mathematica potvrdila naše teoretické předpoklady o chování funkcí v modelu SLIAR alespoň pro některé speciální případy. Srovnání s reálnými daty nás utvrdilo v přesvědčení, že model SLIAR má šanci uspět, ale jen na krátkých časových úsecích. Pokud mu dáme správná data, dostaneme od něj rámcovou představu o průběhu epidemie, její vrchol i počty nemocných lidí v jednotlivých týdnech. Pro přesnější či pro dlouhodobější aproximaci již ale model SLIAR selhává a jeho výsledky jsou bezcenné, protože se výrazněji projevují zanedbané vlivy.

Tato práce má spíše motivační charakter, jak se dá využít matematika v disciplínách, kde bychom ji příliš nehledali. S vědomím, že model SLIAR je opravdu jen základní nástroj pro modelování chřipkových epidemií se můžeme, ve spolupráci s odborníky ze zdravotnictví, pustit do odvozování a zkoumání složitějších, ale přesnějších, modelů. To, že základní model nezkrachoval úplně, nám dává naději, že když naše znalosti o chování chřipkového onemocnění, ale i o chování lidí, využijeme v dalším vývoji, budeme dostávat stále přesnější či dlouhodobější výsledky a numerické výstupy se budou stále více přibližovat reálné křivce.

Seznam užitych teoretických vět

[A] Picardova věta:

Nechť $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ otevřená, f spojitá funkce $\Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$, f je lokálně Lipschitzovská vzhledem k proměnné x , $[x_0, t_0] \in \Omega$. Pak existuje $\delta > 0$, že úloha $x' = f(x, t)$, $x(t_0) = x_0$ má na intervalu $(t_0 - \delta, t_0 + \delta)$ řešení. Toto řešení je určeno jednoznačně. Dokázáno například v [7], str. 11 - 13.

[B] Tvrzení o lokální Lipschitzovskosti:

Nechť $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$ otevřená, $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ spojitá, $\frac{\partial f}{\partial x_i}$ spojité pro $i = 1, \dots, n$. Pak f je lokálně Lipschitzovská vzhledem k proměnné x . Dokázáno například v [7], str. 11.

[C] Lemma o klasickém řešení:

Nechť $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$ otevřená, $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ spojitá, $[x_0, t_0] \in \Omega$, $x: I \rightarrow \mathbb{R}^n$ spojitá, kde I je interval, graf x je v Ω . Pak x je řešením úlohy $x' = f(x, t)$, $x(t_0) = x_0$ na intervalu I právě tehdy, když $x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(x(s), s) ds$ pro každé $t \in I$. Dokázáno například v [7], str. 11.

[D] Fubiniova věta v \mathbb{R}^2 :

Nechť $\mathcal{M} \subseteq \mathbb{R}^2$ je měřitelná množina a existuje $\int_{\mathcal{M}} f(x, y) dx dy$. Pak platí

$$\int_{\mathcal{M}} f(x, y) dx dy = \int_{\mathbb{R}} \left(\int_{\mathcal{M}_x} f(x, y) dy \right) dx = \int_{\mathbb{R}} \left(\int_{\mathcal{M}_y} f(x, y) dx \right) dy$$
 Kde pro pevné x je $\mathcal{M}_x = \{y \in \mathbb{R} : (x, y) \in \mathcal{M}\}$, podobně pro pevné y a \mathcal{M}_y .

Dokázáno např. v [4], str. 85

[E] Lemma o existenci maximálního řešení:

Nechť $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$ otevřená, $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ spojitá. Nechť (x, I) je řešení rovnice $x' = f(x, t)$ na intervalu I . Potom (x, I) má alespoň jedno maximální prodloužení. Dokázáno například v [6], str. 74.

[F] Tvrzení o vlastnosti maximálního řešení:

Nechť $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$ otevřená, $f: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ spojitá, (x, I) je maximální řešení rovnice $x' = f(x, t)$ v Ω . Nechť $K \subset \Omega$ je kompaktní a nechť existuje $t_0 \in I: (t_0, x(t_0)) \in K$. Pak existuje $t_1 > t_0$, že $(t_1, x(t_1)) \notin K$ a existuje $t_2 < t_0$, že $(t_2, x(t_2)) \notin K$. Dokázáno například v [6], str. 77.

[G] Věta o monotónii a limitě:

Nechť funkce f je definovaná na nějakém okolí nekonečna, nechť je nerostoucí, resp. neklesající. Pak existuje $\lim_{x \rightarrow \infty} f(x)$ a platí:

$$\lim_{x \rightarrow \infty} f(x) = \inf \{f(x), x \in \mathcal{D}(f)\}, \text{ resp. } \lim_{x \rightarrow \infty} f(x) = \sup \{f(x), x \in \mathcal{D}(f)\}.$$

Je-li f navíc zdola, resp. shora omezená, je tato limita vlastní. $\mathcal{D}(f)$ značí definiční obor funkce f .

Dokázáno např. v [8], str. 125.

[H] Definice asymptotické stability:

Nechť $\varphi(t, t_0, x_0)$ je řešení rovnice $x' = f(t, x)$ s počáteční podmínkou $\varphi(t_0) = x_0$, kde f je spojitá v $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$, $I = [\tau, \infty)$. φ je asymptoticky stabilní, jestliže

$$(i) \quad \forall \varepsilon > 0, \forall t_0 \in I \exists \delta > 0: |\xi - \varphi(t_0, t_0, x_0)| < \delta \Rightarrow \\ \Rightarrow |\varphi(t, t_0, \xi) - \varphi(t, t_0, x_0)| < \varepsilon \text{ pro } \forall t > 0$$

$$(ii) \quad \forall t_0 \in I \exists \Delta > 0: |\xi - \varphi(t_0, t_0, x_0)| < \Delta \Rightarrow |\varphi(t, t_0, \xi) - \varphi(t, t_0, x_0)| \rightarrow 0 \\ \text{pro } t \rightarrow \infty$$

Definici můžeme najít například v [7], str. 258.

[I] Tvrzení o linearizované asymptotické stabilitě:

Uvažujme nelineární autonomní systém $x' = f(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$. Nechť f je spojitá v jisté oblasti $x_0 \in H \subseteq \mathbb{R}^n$ a je diferencovatelná v bodě x_0 . Mají-li vlastní čísla Jakobiho matice $f'(x_0)$ všechna záporné reálné části, je klidový stav soustavy výše asymptoticky stabilní.

Dokázáno například v [7], str. 261, 269 - 272.

[J] Princip redukce na centrální varietě:

Nechť nulové řešení systému $x' = Ax + f(x, h(x))$ je stabilní, pak je stabilní i řešení systému

$$\begin{aligned} x' &= Ax + f(x, y) \\ y' &= By + g(x, y), \end{aligned}$$

kde $x \in \mathbb{R}^n$, $y \in \mathbb{R}^m$, vlastní hodnoty matice A mají nulovou reálnou část, vlastní hodnoty B mají zápornou reálnou část a f a g jsou C^2 funkce, pro které platí $f(0, 0) = \nabla f(0, 0) = 0 = \nabla g(0, 0) = g(0, 0)$.

Dokázáno například v [1], str. 19-25.

[K] Lagrangeova věta o střední hodnotě:

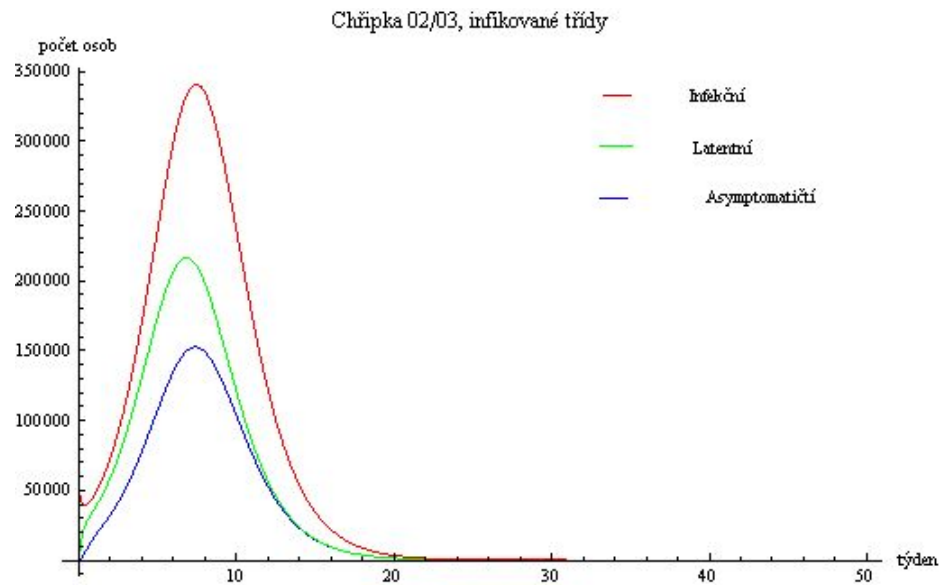
Nechť f je spojitá na intervalu $[a, b]$, derivace $f'(x)$ existuje pro všechna $x \in (a, b)$.

Pak existuje $\xi \in (a, b)$, že $f'(\xi) = \frac{f(b) - f(a)}{b - a}$.

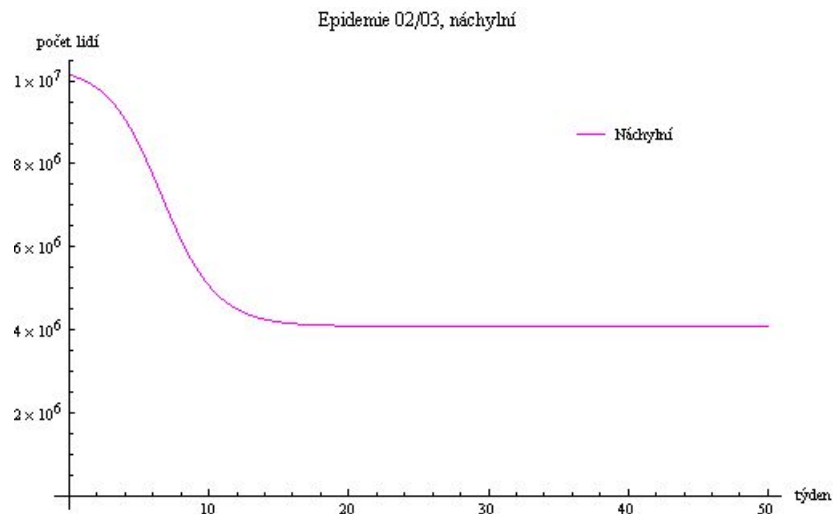
Dokázáno např. v [8], str. 140, 141.

Přílohy

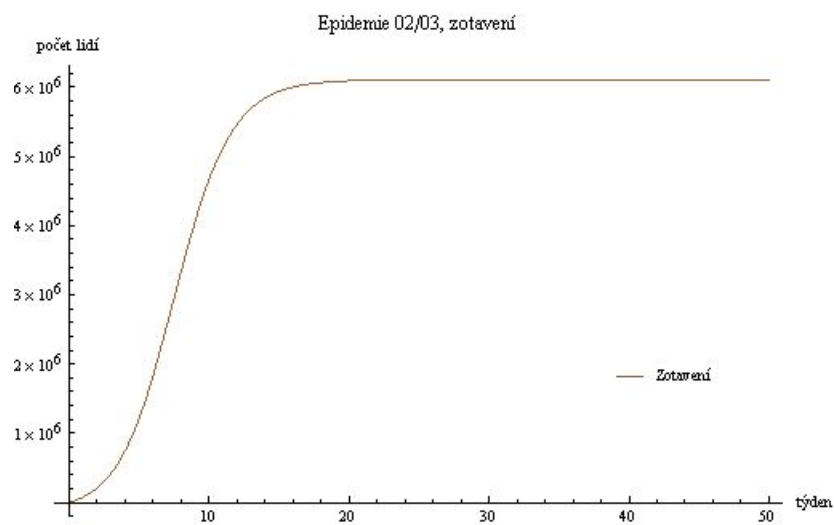
[α] add kap. 5.2: Graf srovnání funkcí L , I a A z modelu SLIAR s daty shodnými s nastavením pro srovnání s reálnými daty v rozmezí 34. týden 2002 až 32. týden 2003, viz. také obr 5.1:



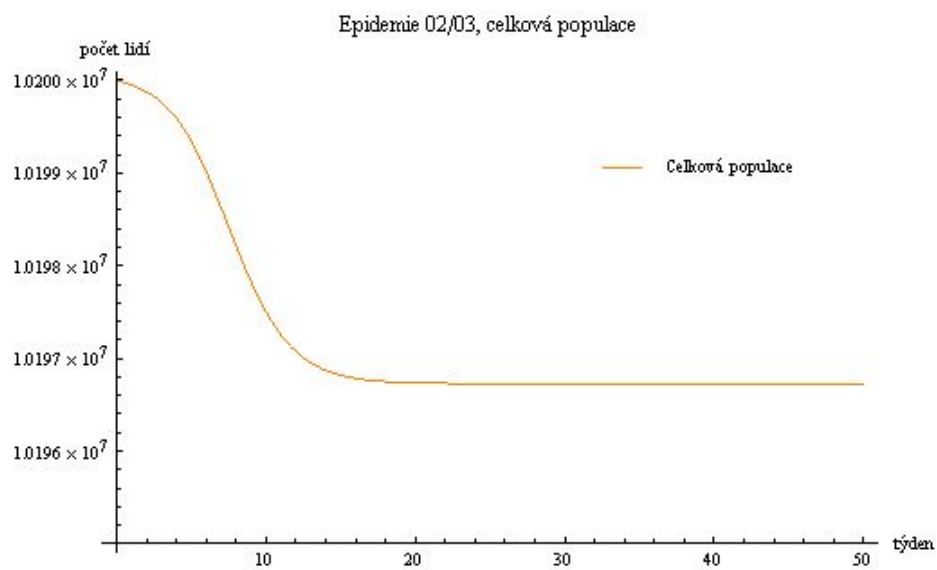
[β] add kap. 5.2: Graf funkce S při stejném nastavení modelu, jako výše:



[γ] add kap. 5.2: Graf funkce R při stejném nastavení modelu, jako výše:



[δ] add kap. 5.2: Graf funkce N při stejném nastavení modelu, jako výše:



Literatura

- [1] F. John, L. Sirovich, J. P. La Salle, *Applications of centre manifold theory*, Springer-Verlag New York Inc., 1981
- [2] L. Bican, *Lineární algebra a geometrie*, Academia, 2002
- [3] F. Brauer, P. van den Driessche, J. Wu (Eds.): *Mathematical Epidemiology*, Springer Berlin / Heidelberg, 2008
- [4] J. Lukeš, J. Malý, *Míra a integrál*, Nakladatelství Karolinum, 2002
- [5] A. Berman, R. J. Plemmons, *Nonnegative matrices in the mathematical science*, Philadelphia, 1994
- [6] J. Kalas, M. Ráb, *Obyčejné diferenciální rovnice*, Masarykova univerzita, 2001
- [7] J. Kofroň, *Obyčejné diferenciální rovnice v reálném oboru*, Karolinum, 2004
- [8] J. Veselý, *Základy matematické analýzy, první díl*, Matfyzpress, 2004
- [9] Internetové stránky Českého statistického úřadu www.cszo.cz, odkaz funkční k 1. červenci 2010.
- [10] Internetové stránky www.chripka.cz, odkaz funkční k 1. květnu 2010.
- [11] Internetové stránky www.uni-tuebingen.de/modeling/, odkaz funkční k 1. červenci 2010.
- [12] Internetové stránky Světové zdravotnické organizace www.who.int/en, odkaz funkční k 1. červenci 2010.