Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Martin Řehoř

Analýza epidemiologických modelů s nehomogenní populací

Katedra matematické analýzy

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
Studijní program: Matematika, Obecná matematika

2010

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval doc. RNDr. Daliboru Pražákovi, Ph.D. za odborné vedení při vzniku této bakalářské práce, za jeho ochotu, se kterou mne vždy vyslechl při konzultacích, a v neposlední řadě za cenné rady, které jsem se v této práci snažil co nejlépe zúročit.

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

V Praze dne 23. 5. 2010 Martin Řehoř

Obsah

Název práce: Analýza epidemiologických modelů s nehomogenní populací
Autor: Martin Řehoř
Katedra (ústav): Katedra matematické analýzy
Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
e-mail vedoucího: prazak@karlin.mff.cuni.cz

Abstrakt: Tato bakalářská práce uvádí čtenáře do problematiky matematické epidemiologie. Na dvou základních modelech popisujících průběh přenosu infekčního onemocnění je stručně objasněno, jak daný model sestavit a dále analyzovat. Jsou vysvětleny základní pojmy, zahrnuty demografické efekty a práce plynule přechází k realističtějším modelům. Tyto modely berou v potaz onemocnění s infekčností závislou na čase a vedou na systémy diferenciálně-integrálních rovnic. U konkrétního SI^*R modelu je pak postupně provedeno jeho odvození, ověření korektnosti a s využitím Banachovy věty o pevném bodě je dokázána globální existence a jednoznačnost řešení odpovídající soustavy rovnic. Rovněž je ukázána existence příslušných stacionárních bodů. Závěr práce se věnuje poněkud odlišnějšímu SI^*S modelu, přičemž je předvedeno, za jakých předpokladů z něj lze získat běžnější, více strukturovaný model typu $SEIS$.

Klíčová slova: Epidemiologie — Deterministické modely — Endemické infekční nemoci — Demografické efekty — Equilibria

Title: Analysis of epidemiological models with non-homogenous population
Author: Martin Řehoř
Department: Department of mathematical analysis
Supervisor: doc. RNDr. Dalibor Pražák, Ph.D.
Supervisor's e-mail address: prazak@karlin.mff.cuni.cz

Abstract: This bachelor thesis introduces questions concerning mathematical epidemiology. Two basic models, describing the course of transmission of an infectious disease, briefly demonstrate how to build such a model and how to analyze it. Some basic concepts are explained and also demographic effects are introduced. The thesis then fluently comes to study more realistic models, which consider diseases with a time dependent infectivity. These models lead to the systems of differential and integral equations. A particular SI^*R model is subsequently derived and it is found out if this model is properly posed. Global existence and uniqueness of a solution of corresponding system of equations is proved, using the Banach fixed point theorem. Also existence of disease-free equilibrium and endemic equilibrium is shown. The main part of the thesis is concluded with a slightly different SI^*S model and it is performed how to obtain an ordinary, more structured model of the $SEIS$ type.

Keywords: Epidemiology — Deterministic models — Endemic infectious diseases — Demografic effects — Equilibria

Použité symboly a zkratky

$\mathbb{R}$	množina reálných čísel
$\mathbb{R}_0^+$	množina nezáporných reálných čísel, tj. $\{x \in \mathbb{R} : x \geq 0\}$
$\mathbb{R}_0^-$	množina nekladných reálných čísel, tj. $\{x \in \mathbb{R} : x \leq 0\}$
$\mathbb{R}^n$	n-rozměrný reálný prostor
$v = (v_1, \ldots, v_n)^{\mathrm{T}}$	n-rozměrný sloupcový vektor
$\|v\| = \left(\sum_{i=1}^n v_i^2\right)^{1/2}$	eukleidovská norma n-rozměrného vektoru
$\overline{ab}$	úsečka spojující body $a, b \in \mathbb{R}^n$, tj. $\overline{ab} = \{a + \xi b : \xi \in [0,1]\}$
$C([0,T])$	normovaný lineární prostor funkcí spojitých na uzavřeném intervalu $[0,T]$
$\mathbf{A} = (a_{ij})_{i,j=1}^n$	matice typu $n \times n$
$\det(\mathbf{A})$	determinant matice $\mathbf{A}$
$\mathrm{tr}(\mathbf{A}) = \sum_{i=1}^n a_{ii}$	stopa matice $\mathbf{A}$
cbd	což bylo dokázati

Poznámka: Další použité značení je objasněno přímo v textu.

Kapitola 1

Úvod a motivace

Epidemiologie je v současné době předmětem zájmu nejen mnoha odborníků, ale rovněž široké veřejnosti. Každý se jistě ve svém životě musel vypořádat s nějakou chorobou, třebaže to byla pouze obyčejná chřipka. Stejně tak se většina z nás setkala, přinejmenším prostřednictvím médií, s rizikem výskytu epidemie. Termín *epidemický* je používán v souvislosti s nemocemi, které se vyskytují výhradně v nějakém časovém okamžiku. Tedy epidemií rozumíme náhlé propuknutí infekčního onemocnění. Naproti tomu se v této práci často setkáte i s termínem *endemický*[1]. Řekneme-li o nějakém onemocnění, že je endemické, míníme tím, že je dlouhodobě přítomné v určitém prostředí (opakuje se v pravidelných intervalech).

Nakažlivá onemocnění jako jsou spalničky, již zmíněná chřipka, tuberkulóza a mnoho dalších, totiž nejsou výdobytkem soudobé společnosti, ale provází lidstvo již od pradávna. Kupříkladu v Bibli lze nalézt hned několik odkazů popisujících propuknutí epidemie. Je také známo, že epidemická onemocnění nepřímo zapříčinila pád takových mocností, jako byla dynastie Han v Číně nebo římské císařství, a tudíž významně ovlivnila historii lidstva. Pro takové epidemie se v minulosti vžilo označení mor. Smutně proslulou se stala například *Černá smrt*, která zasáhla Evropu nejprve v polovině 14. století a následně se vracela v několika vlnách – jednou z nich byl i *velký mor v Londýně* (1665-1666). Dlouhou dobu se přitom všeobecně věřilo, že se jedná o jakousi božskou odplatu za hříšný život, který lidé vedli a zřejmě toto pojetí často bránilo pokusům o možnost kontrolovat výskyt těchto onemocnění.

Počátky moderní matematické epidemiologie se tak datují až do druhé poloviny 19. století (ačkoliv první známý výsledek týkající se očkování proti neštovicím pochází již z roku 1760). Rozvoji oboru bránil i jeho charakter. Hlavním cílem je totiž vytvářet matematické modely popisující proces přenosu jednotlivých onemocnění, jejichž prostřednictvím můžeme studovat průběh případné epidemie. Je však velice složité a často nemožné provádět experimenty, které by mohly poskytnout požadované výsledky k ověření nejrůznějších hypotéz. Ve zmíněných modelech se rovněž vyskytuje řada parametrů, které lze často získat pouze z údajů, jež po sobě zanechá samotná epidemie až potom, co odezní. Navíc, pokud by se přeci jen naskytla možnost učinit potřebný experiment, je nutné brát zřetel na morální zásady – je správné odpírat léčbu cílové skupině jedinců? Vzniká tak otázka, zda má matematické mo-

[1] oba termíny zavedl řecký lékař Hippokratés

delování v epidemiologii nějakou hodnotu. Odpověď je samozřejmě pozitivní. Tento perspektivní obor totiž umožňuje porozumět mechanismům, jež ovlivňují šíření nemoci, a poskytuje tzv. kontrolní strategie, které lze v průběhu epidemie aplikovat. Data získaná experimentálně jsou navíc limitována například chybami v měření a omezeným množstvím, které lze takto získat. Dalším přínosem matematických modelů je pak schopnost identifikovat a objasnit nesrovnalosti, které se mohou objevit právě v důsledku uvedených nedostatků ohledně experimentálně získávaných údajů.

Jednotlivé modely se liší mírou detailů, které v sobě zahrnují. Jednoduché modely se používají zejména ke zvýraznění základních rysů kvalitativního chování, modely s mnohem komplikovanější strukturou jsou pak navrhovány přímo pro konkrétní epidemiologické situace. Matematickým modelem rozumíme většinou soustavu diferenciálních rovnic, případně právě u složitějších modelů to mohou být i více obecné typy funkcionálních rovnic.

V následujících kapitolách nejprve odvodíme dva základní modely založené na předpokladu, že sledovanou populaci lze rozdělit na homogenní části. Použití konkrétního modelu je pak určeno charakterem onemocnění. Popisujeme-li nemoci poskytující trvalou imunitu po jejich prodělání (např. neštovice), používáme model typu SIR. V opačném případě, kdy o nějaké imunitě buďto hovořit nelze nebo je jen dočasná (např. chřipka), použijeme model typu SIS[2]. Hlavním cílem této práce je však analýza realističtějších modelů, které berou v potaz i nehomogenní populace. Konkrétně je uvažována rozdílná míra infekčnosti nemocných jedinců v závislosti na době, která uplynula od okamžiku nákazy. Z hlediska matematiky odpovídají tyto obecnější modely systému diferenciálně-integrálních rovnic. Ve třetí kapitole je tak postupně provedeno odvození dvou takových modelů (v podstatě se jedná o rozsáhlejší zobecnění SIR a SIS modelů), z nichž jeden je podroben základní analýze, tzn. je vyšetřena globální existence a jednoznačnost řešení problému. V závěru kapitoly je pozornost věnována otázkám existence stacionárních bodů, a je předvedeno, za jakých předpokladů lze z obecného modelu získat více strukturovaný model ve tvaru obyčejných diferenciálních rovnic (zkráceně ODR).

Je nutno poznamenat, že modely uvedené v této práci jsou odvozeny na základě Brauerova článku ve druhé kapitole knihy [1]. Zejména pak oba složitější modely s nehomogenní populací jsem převzal právě odtud. Můj hlavní přínos k tématu této bakalářské práce tak spočívá v ověření korektnosti modelu a v provedené základní analýze. Tyto detaily již v uvedené knize nenaleznete.

[2] důvod k zavedení tohoto názvosloví bude zřejmý po přečtení druhé kapitoly

Kapitola 2

Základní epidemiologické modely

Při odvozování epidemiologických modelů popisujících přenos infekčního onemocnění je běžné rozdělit sledovanou populaci na tři části označované písmeny S, I a R (převzato z anglických výrazů *susceptible*, *infected*, *resistant*). Jejich význam je následující (t, jakožto nezávislá proměnná, značí čas):

$S = S(t)$ ... zdraví jedinci, kteří jsou však náchylní k onemocnění,

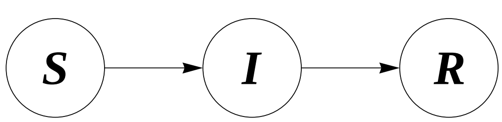
$I = I(t)$ ... infekční jedinci schopní šířit nákazu,

$R = R(t)$ ... rezistentní (imunní) jedinci – uzdravení i mrtví.

Dále označme $N = N(t)$ celkovou velikost populace. Naším cílem nyní bude popsat průběh přenosu onemocnění v rámci populace, tj. vyjádřit změny v jednotlivých částech populace pomocí diferenciálních rovnic. Přitom předpokládáme, že počty jedinců v jednotlivých skupinách, tak jak jsou uvedeny výše, jsou funkce diferencovatelné podle času. Tyto funkce by pochopitelně měly zůstat nezáporné pro všechna $t \geq 0$. Při sestavování modelu zmíněného typu je rovněž důležité předpokládat, že průběh epidemie je *deterministický*, tzn. chování populace je plně určeno její historií a pravidly, která model popisují. Existují totiž i *stochastické* modely, které však v této práci studovat nebudeme.

2.1 SIR model

Z názvu modelu a z předchozího odstavce je jasné, proč se tento model používá k popisu infekčních onemocnění poskytujících trvalou imunitu. Jsou v něm zahrnuty všechny tři uvedené skupiny jedinců a vztah mezi nimi je znázorněn následujícím diagramem.



Obrázek 2.1: Vývojový diagram popisující změnu jednotlivých částí populace v čase.

Časová změna v rámci jednotlivých tříd populace je přitom založena na následujících předpokladech:

(i) Průměrný počet kontaktů postačujících k přenosu nemoci, které jedinec učiní za jednotku času, je βN. Parametr β, anglicky nazývaný *contact rate*, předpokládáme konstantní.

(ii) $P(t)$ značí pravděpodobnost, se kterou jedinec zůstává infekční t jednotek času od doby, kdy byl nakažen.
Tedy $P(0) = 1, \lim_{t\to\infty} P(t) = 0$ a P je nerostoucí funkce.

(iii) Do populace nevstupují noví jedinci a nelze z ní odejít (vyjma situace, kdy daný jedinec zemře v důsledku onemocnění, avšak takový jedinec je započítán mezi rezistentní).

První předpoklad nám umožňuje nahlédnout, kolik zdravých lidí průměrně onemocní během uvažovaného časového okamžiku. Mějme infekčního jedince. Pravděpodobnost, že dojde ke kontaktu mezi tímto a zdravým jedincem je $\frac{S}{N}$. Tudíž za jednotku času námi vybraný jedinec způsobí $\beta N \frac{S}{N}$ nových případů nákazy a celkový přírůstek do infekční části populace činí βSI jedinců za jednotku času. Předpoklad uvedený v bodě (iii) je vhodný pro popis náhlého propuknutí epidemie, kdy časové měřítko, na kterém se toto odehrává, je mnohonásobně menší, nežli měřítko potřebné pro zahrnutí *demografických efektů* ($\equiv$ vitální dynamika, tj. nová narození a přirozená úmrtí). Z tohoto předpokladu tedy mimo jiné plyne, že N uvažujeme konstantní. Vitální dynamiku do modelu zahrneme později, abychom mohli popsat i nemoci mající již několikrát zmiňovaný endemický charakter.

K odvození modelu ve tvaru diferenciálních rovnic nejprve sestavíme rovnice integrální, které posléze zderivujeme. Pro tyto účely ještě stanovme vhodné počáteční podmínky, tj. $S_0 := S(0) > 0$, resp. $R_0 := R(0) \geq 0$ udávající prvotní počet zdravých, resp. rezistentních jedinců a $I_0(t)$ představující počet prvotně infekčních jedinců, kteří zůstávají nakažliví i v čase t. Funkce $I_0(t)$ je nerostoucí s $I_0(0) > 0$ (jinak by nebylo co modelovat) a $I_0(t) = I_0(0)P(t)$, tudíž $\lim_{t\to\infty} I_0(t) = 0$. Integrální rovnice pro $I(t)$ pak vypadá takto:

$$I(t) = I_0(t) + \int_0^t \beta S(x)I(x)P(t-x)\,dx. \tag{2.1}$$

Integrál napravo vyjadřuje součet těch, kteří se nakazili během časového intervalu $[0,t]$ a v čase t zůstávají infekční. Rezistentní část populace splňuje rovnici

$$R(t) = R_0 + I_0(0)(1 - P(t)) + \int_0^t \beta S(x)I(x)[1 - P(t-x)]\,dx, \tag{2.2}$$

kde druhý sčítanec udává počet prvotně infekčních, kteří však v čase t spadají do skupiny rezistentních jedinců, a integrál tentokrát vyjadřuje součet těch, kteří se nakazili během časového intervalu $[0,t]$, ale v čase t již nejsou déle infekční. Uvedené rovnice dosadíme do vztahu

$$N = S + I + R = konst. \tag{2.3}$$

a vyjádříme S. Výsledek zderivujeme, čímž obdržíme první diferenciální rovnici hledané soustavy:

$$S(t) = N - R_0 - I_0(0) - \int_0^t \beta S(x)I(x)\,dx,$$
$$S' = -\beta SI. \tag{2.4}$$

Nyní ještě upřesníme předpoklad v bodě (ii) – pro $P(t)$ použijeme exponenciální rozdělení, tj. $P(t) = e^{-\alpha t}$ s $\alpha > 0$. Pak můžeme hovořit o průměrné infekční době, kterou je hodnota $1/\alpha = \int_0^\infty e^{-\alpha t}\,dt$. Dosazením tohoto do rovnic (2.1) a (2.2), které následně zderivujeme, obdržíme zbývající dvě diferenciální rovnice

$$I' = \beta SI - \alpha I, \tag{2.5}$$
$$R' = \alpha I. \tag{2.6}$$

Vidíme, že systém rovnic odpovídá přesně tomu, co jsme očekávali: βSI jedinců opouští zdravou část populace a stává se infekčními, zatímco průměrně αI infekčních jedinců se uzdravuje, popř. umírá v důsledku onemocnění. Model tedy bylo možné sestavit i bez uvažování integrálních rovnic. Jejich použití však bylo zvoleno záměrně pro lepší nastínění problému, jelikož ve třetí kapitole se jejich začlení do modelu nevyhneme. Nicméně ve zbytku této kapitoly budou další odvození probíhat právě v duchu standardních úvah. Můžeme si ještě uvědomit, že rovnici pro R není nutné do modelu uvedeného výše zahrnovat, jelikož $R(t)$ lze snadno určit z rovnice (2.3), jakmile známe hodnoty $S(t)$ a $I(t)$.

Co se týče zavedení vitální dynamiky, nejjednodušší modely předpokládají, že celková velikost populace zůstává konstantní – kolik jedinců se narodí, tolik jich zemře. Chceme-li popsat nemoci, které mohou být pro některé jedince fatální (zapříčiní smrt), celková velikost populace závisí na čase a není konstantní. Je tedy nutné rozlišit mrtvé a uzdravené jedince. Již bylo řečeno, že infekční část populace opouští průměrně αI jedinců za jednotku času. Předpokládejme, že část z nich (řekněme γ) jsou uzdravení a v danou chvíli imunní jedinci, zatímco zbylá část (tedy $(1-\gamma)$) vlivem onemocnění zemřela. Ponechme doposud zavedené značení a uvažme navíc tyto předpoklady:

(iii)* Počet jedinců, kteří se narodí za jednotku času je Λ.

(iii)** $Q(t) = e^{-\mu t}$, $\mu > 0$ ... pravděpodobnost[1], se kterou jedinec živý v čase t_0 zůstává naživu také v čase $t_0 + t$. Průměrná délka života je pak $1/\mu$ ($< \infty$, jinak by nemělo smysl hovořit o vitální dynamice) a míra úmrtnosti μ je stejná pro jedince v S, I i R.

Model zahrnující vitální dynamiku by pak mohl vypadat takto:

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\ I' &= \beta SI - \alpha I - \mu I \\ R' &= \gamma\alpha I - \mu R. \end{aligned} \tag{2.7}$$

[1] volba tohoto pravděpodobnostního rozdělení je objasněna v kapitole Dodatky

2.2 SIS model

V případě, kdy hodláme popisovat přenos infekčního onemocnění, které neposkytuje trvalou imunitu proti opětovnému nakažení, nebudeme již dále uvažovat rezistentní třídu jedinců. Ponecháme-li veškeré značení a předpoklady (včetně zahrnuté vitální dynamiky) stejné jako v předchozím odstavci, získáme SIS model jednoduše „přesunutím“ uzdravené části populace zpět mezi jedince náchylné k onemocnění. Ostatně právě to znázorňuje i obrázek 2.2 níže. Zmíněný model lze tedy získat snadno ze soustavy (2.7), konkrétně

$$S' = \Lambda - \beta SI + \gamma\alpha I - \mu S \tag{2.8}$$
$$I' = \beta SI - \alpha I - \mu I. \tag{2.9}$$

Rovnice pro celkovou velikost populace se modifikuje na tvar

$$N = S + I. \tag{2.10}$$

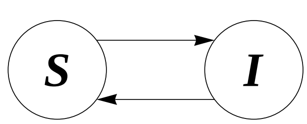
Ještě než se ve stručnosti podíváme na stacionární body ($\equiv$ equilibria) tohoto systému, zmíníme se o jedné z nejdůležitějších veličin v matematické epidemiologii. Touto veličinou je tzv. *základní reprodukční číslo* $\mathcal{R}_0$, které lze definovat jako počet nových infekcí druhotně způsobených nakaženým jedincem, přivedeným do populace sestávající výhradně z jedinců náchylných k onemocnění. Budeme-li uvažovat takovou populaci o velikosti $K \approx S(0)$, pak v případě modelu bez zahrnuté vitální dynamiky jedinec učiní βK kontaktů za jednotku času, přičemž průměrná infekční doba je $1/\alpha$. V řeči matematiky tak máme $\mathcal{R}_0 = (\beta K)/\alpha$. V případě se zahrnutými demografickými efekty bereme $K = \Lambda/\mu$, což je hodnota představující maximální velikost populace (viz paragraf 3.1) a máme

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta K}{\alpha + \mu}\ .$$

Equilibria daného systému určíme jednoduše tak, že výrazy na pravých stranách rovnic (2.8) a (2.9) položíme rovny 0. Máme tedy soustavu dvou rovnic

$$f_1(S,I) := \Lambda - (\beta S - \gamma\alpha)I - \mu S = 0$$
$$f_2(S,I) := (\beta S - \alpha - \mu)I = 0,$$

kterou snadno vyřešíme a obdržíme tak dva stacionární body. Volbou $I = 0$ ve druhé rovnici získáváme $(S_v, I_v) = (K, 0)$, kde $K = \Lambda/\mu$, a tento stacionární bod nazýváme



Obrázek 2.2: Vývojový diagram SIS modelu již nezahrnuje rezistentní třídu jedinců.

equilibriem bez přítomnosti onemocnění nebo stručněji *volným equilibriem.* Naopak volbou $\beta S = \alpha + \mu$, za podmínky

$$\alpha + \mu < \beta K, \tag{2.11}$$

obdržíme dosazením do první rovnice *endemické equilibrium* (S_e, I_e), kde

$$S_e = \frac{\alpha + \mu}{\beta}, \qquad I_e = \frac{\Lambda - \frac{\mu}{\beta}(\alpha + \mu)}{(1-\gamma)\alpha + \mu} = \frac{K - S_e}{(1-\gamma)\frac{\alpha}{\mu} + 1}\ .$$

Známý výsledek teorie autonomních systémů, který lze nalézt například v knize [2, str. 116], v našem konkrétním případě říká, že řešení nelineární soustavy

$$\begin{aligned} S' &= f_1(S, I) \\ I' &= f_2(S, I) \end{aligned}$$

je na okolí stacionárního bodu $(\hat{S}, \hat{I})$ kvalitativně ekvivalentní s řešením soustavy linearizované v tomtéž bodě, tj. soustavy

$$\begin{aligned} S' &= \frac{\partial f_1}{\partial S}(\hat{S}, \hat{I})S + \frac{\partial f_1}{\partial I}(\hat{S}, \hat{I})I \\ I' &= \frac{\partial f_2}{\partial S}(\hat{S}, \hat{I})S + \frac{\partial f_2}{\partial I}(\hat{S}, \hat{I})I. \end{aligned}$$

Postačující podmínkou pro asymptotickou stabilitu nulového řešení uvedené linearizované soustavy[2] je, aby reálné části všech vlastních hodnot příslušné matice byly záporné. Totéž tvrdí i Kalas, Ráb [2, str. 129].

Matice soustavy linearizované v bodě (S_v, I_v) vypadá takto:

$$\begin{pmatrix} -\beta I - \mu, & -\beta S + \gamma\alpha \\ \beta I, & \beta S - \alpha - \mu \end{pmatrix}\Bigg|_{(S,I)\,=\,(S_v,I_v)} = \begin{pmatrix} -\mu, & -\beta K + \gamma\alpha \\ 0, & \beta K - \alpha - \mu \end{pmatrix}$$

Vlastními čísly této matice jsou hodnoty $-\mu$ a $\beta K - \alpha - \mu$. Postačující podmínkou pro asymptotickou stabilitu volného equilibria je $\beta K < \alpha + \mu \iff \mathcal{R}_0 < 1$. V případě $\alpha + \mu < \beta K$ (a tedy $\mathcal{R}_0 > 1$) je toto equilibrium nestabilní a již víme, že za této podmínky existuje equilibrium endemické.

V bodě (S_e, I_e) máme matici

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\beta I_e - \mu, & -\beta S_e + \gamma\alpha \\ \beta I_e, & \beta S_e - \alpha - \mu \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\beta I_e - \mu, & -(1-\gamma)\alpha - \mu \\ \beta I_e, & 0 \end{pmatrix}$$

a podle *Hurwitzova kritéria*[3] mají vlasní čísla této matice záporné reálné části, právě když determinant matice je kladný a stopa matice záporná. Vzhledem k podmínce (2.11) máme

$$\det(\mathbf{A}) = \beta I_e((1-\gamma)\alpha + \mu) = \beta\Lambda - \mu(\alpha + \mu) > \beta\,\underbrace{(\Lambda - \mu K)}_{=0} = 0,$$

$$\operatorname{tr}(\mathbf{A}) = -\beta I_e - \mu = -\frac{\beta\Lambda - \mu(\alpha + \mu)}{(1-\gamma)\alpha + \mu} - \mu < 0,$$

a endemické equilibrium, pokud existuje, je vždy asymptoticky stabilní.

[2] a tedy asymptotickou stabilitu equilibria původní soustavy

[3] znění viz opět [2, str. 129]

Kapitola 3

Modely s nehomogenní populací

Obsahem této kapitoly je analýza modelů s mnohem složitější strukturou, než jakou jsme doposud uvažovali. Ve všech modelech uvedených v předchozí části jsme totiž automaticky předpokládali, že míra infekčnosti se s časem nemění. Jednoduše řečeno to znamená, že každý infikovaný jedinec byl pro ostatní stejně nakažlivý po celou dobu trvání infekce. V reálném světě je však situace často zcela odlišná. Některá onemocnění vykazují například tuto vlastnost – infikovaný jedinec v první fázi nemoci nemůže nakazit jiného jedince, to lze až po uplynutí určité doby, po které se stává infekčním v klasickém slova smyslu. Uvedené chování infekce lze řešit přidáním nové třídy populace, do které by spadali nakažení, ne však nakažliví jedinci. Poněkud univerzálnějším způsobem, jak se s takovou komplikací vypořádat, je možnost přisoudit infekci její vlastní průběh . Právě tímto přístupem se budeme ve zbytku práce zabývat.

3.1 Modifikace parametrů

Ještě než přistoupíme k vlastnímu odvození modelů s nehomogenní populací, provedeme drobné úpravy a učiníme tak uvažované modely realističtějšími.

I nadále budeme uvažovat situace se zahrnutou vitální dynamikou a parametr β necháme záviset na celkové velikosti populace. Budeme předpokládat, že u průměrného jedince dojde za jednotku času k $C(N)$ kontaktům, přičemž $C'(N) \geq 0$. Aby význam parametru β zůstal zachován, definujeme

$$\beta(N) = \frac{C(N)}{N} \ .$$

Je rozumné požadovat, aby funkce $\beta(N)$ byla spojitá, nezáporná a nerostoucí (s růstem populace bude pochopitelně podíl uskutečněných kontaktů klesat). Mnohdy je vhodnější, za předpokladu $C(1) = 1$, předepsat $\beta(N) = 1$ na intervalu $[0, 1)$ a to z toho důvodu, aby β byla definovaná a omezená pro každé $N \geq 0$. V praxi lze volit např. $C(N) = \lambda N^a$, kde $a = 0.05$ a λ je vhodná konstanta.

Obdobnou modifikaci provedeme i u parametru, jenž udává počet nově narozených jedinců. Nadále tedy budeme uvažovat $\Lambda = \Lambda(N)$ jako dvakrát spojitě diferencovatelnou nezápornou funkci splňující

$$\Lambda(K) = \mu K, \qquad \Lambda'(K) < \mu. \tag{3.1}$$

O hodnotě K hovoříme ve smyslu maximální velikosti populace. Podíváme-li se totiž na situaci bez přítomnosti infekce v populaci, je splněna následující diferenciální rovnice

$$N' = \Lambda(N) - \mu N$$

a vidíme, že K je jejím asymptoticky stabilním stacionárním bodem. Abychom zaručili, že K bude jediným kladným stacionárním bodem, požadujeme $\Lambda(N) > \mu N$ pro každé $0 < N < K$ a $\Lambda''(N) \leq 0$. Většinou se také předpokládá $\Lambda(0) = 0$ společně s podmínkou $\Lambda'(0) > \mu$. V případě, kdy chceme popsat například nějakou sexuálně přenosnou nemoc, se můžeme setkat rovněž s podmínkou $\Lambda(0) > 0$ (v tomto případě však nehovoříme o nově narozených jedincích, nýbrž o těch členech populace, kteří začínají být v daný okamžik sexuálně aktivními).

3.2 SI^*R model

Odvození modelu

Opět se budeme zabývat modelem, který uvažuje populaci rozdělenou na třídy jedinců náchylných k onemocnění, nakažených a rezistentních. Znovu tak popisujeme onemocnění, jež poskytují trvalou imunitu těm, kteří je prodělali. Značení S a R má tedy stejný význam jako doposud, zatímco třídu infikovaných jedinců tentokrát označíme I^*. Jak již bylo naznačeno, jedinci spadající do této části populace nemusejí být nutně infekční. Spolu s vlastnostmi parametrů uvedenými v sekci 3.1 vezměme v úvahu následující předpoklady:

(i) $P(\tau)$ ... pravděpodobnost, se kterou jedinec zůstává infikovaný τ jednotek času od doby, kdy byl nakažen;
$P(\tau)$ uvažujeme nerostoucí a spojitě diferencovatelnou;
$P_\mu(\tau) = e^{-\mu\tau}P(\tau)$ ... pravděpodobnost, že jedinec zůstává naživu a je nakažený se stářím infekce τ (faktor $e^{-\mu\tau}$ je převzatý z předpokladů k zavedení vitální dynamiky).

(ii) $\pi(\tau)$ ... míra infekčnosti závislá na stáří infekce;
$\forall \tau \in [0, \infty) : 0 \leq \pi(\tau) \leq 1$;
$A(\tau) = \pi(\tau)P(\tau)$ ... infekčnost snížená faktorem $P(\tau)$;
$A_\mu(\tau) = e^{-\mu\tau}A(\tau)$ ... skutečná infekčnost jedince, který je naživu a nakazil se před τ jednotkami času.

(iii) Část γ nakažených jedinců vyvázne s imunitou, zatímco zbylá část $(1 - \gamma)$ zemře v důsledku nemoci.

Dále mějme funkci $l_0(t)$ udávající počet nově infikovaných jedinců v čase t a funkci $l(t, \tau)$ vyjadřující počet těch, kteří v čase t zůtávají nakažení se stářím infekce τ.

Jinými slovy se ve druhém případě jedná o ty jedince, kteří se v okamžiku $(t-\tau)$ stali součástí I^* a v čase t tam stále patří. Označíme-li ještě $\phi(t)$ celkovou infekčnost, pak můžeme pro každé $t \geq 0$ vyjádřit

$$
\begin{aligned}
l_0(t) &= \beta(N(t))S(t)\phi(t), \\
l(t,\tau) &= l_0(t-\tau)P_\mu(\tau), \text{ kde } \tau \in [0,t].
\end{aligned}
$$

Přítomnost infekčního onemocnění v populaci jsme opět schopni popsat prostřednictvím rovnic. Pro S můžeme sestavit rovnici diferenciální, neboť víme, že během libovolného časového okamžiku se narodí $\Lambda(N)$ jedinců, μS jedinců umírá a počet nových infekcí je dán funkcí l_0. Integrál $\int_0^\infty l(t,\tau)d\tau$ vyjadřuje celkový počet infikovaných jedinců bez ohledu na stáří infekce a stejně tak integrál $\int_0^\infty l_0(t-\tau)A_\mu(\tau)d\tau$ nevyjadřuje nic jiného, než celkovou infekci v čase t. Dostáváme tedy soustavu tří rovnic, z nichž jedna je diferenciální a dvě jsou integrální:

$$
\begin{aligned}
S' &= \Lambda(N) - \mu S - \beta(N)S\phi \\
I^*(t) &= \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)P_\mu(\tau)d\tau \\
\phi(t) &= \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)A_\mu(\tau)d\tau.
\end{aligned}
\tag{3.2}
$$

Pozorný čtenář jistě zaznamenal, že v definici funkce $l(t,\tau)$ uvažujeme τ pouze v intervalu $[0,t]$, zatímco v uvedených rovnicích integrujeme přes τ až do nekonečna. Tuto zdánlivou komplikaci řeší tzv. *počáteční historie*, jejíž přesný význam objasníme později. Nejprve se podíváme na jiný problém. V uvedené soustavě se totiž navíc vyskytuje neznámá funkce N, tudíž bychom potřebovali přidat další rovnici k našemu systému. Za tímto účelem nejprve zderivujeme funkci I^*. Nechť tedy funkce $l(t,\tau)$ splňuje předpoklady věty o derivaci integrálu podle parametru, pak

$$
\begin{aligned}
\frac{d}{dt}I^*(t) &= \frac{d}{dt}\int_0^\infty l_0(t-\tau)P_\mu(\tau)d\tau = -\int_0^\infty e^{-\mu\tau}P(\tau)\frac{d}{d\tau}l_0(t-\tau)d\tau = \\
&= -\Big[e^{-\mu\tau}P(\tau)l_0(t-\tau)\Big]_{\tau=0}^{\tau=\infty} - \int_0^\infty e^{-\mu\tau}(\mu P(\tau) - P'(\tau))l_0(t-\tau)d\tau = \\
&= P(0)l_0(t) - \lim_{\tau\to\infty} e^{-\mu\tau}P(\tau)l_0(t-\tau) - \mu I^*(t) + \int_0^\infty e^{-\mu\tau}P'(\tau)l_0(t-\tau)d\tau,
\end{aligned}
$$

kde jsme ve druhé rovnosti po prohození derivace a integrálu využili vztahu

$$
\frac{d}{dt}l_0(t-\tau) = -\frac{d}{d\tau}l_0(t-\tau)
$$

a poté jsme provedli integraci per partes. Protože $P(0) = 1$ a limitní člen je nulový, dostáváme diferenciální rovnici

$$
\frac{d}{dt}I^*(t) = \beta(N(t))S(t)\phi(t) - \mu I^*(t) - (-\int_0^\infty e^{-\mu\tau}P'(\tau)l_0(t-\tau)d\tau). \tag{3.3}
$$

Samozřejmě i tato rovnice má své logické zdůvodnění. První člen udává počet nových případů nákazy, druhý člen značí úbytek v podobě přirozených úmrtí a poslední integrální výraz tedy vyjadřuje počet jedinců uzdravených či mrtvých (tentokráte v důsledku nemoci). Jelikož $0 \leq P(\tau) \leq 1$, platí

$$\hat{P}_\mu := \int_0^\infty e^{-\mu\tau} P(\tau) d\tau \leq \int_0^\infty e^{-\mu\tau} d\tau = \frac{1}{\mu}$$

a tedy

$$0 \leq 1 - \mu \hat{P}_\mu \leq 1.$$

Užitím integrace per partes pak dostáváme

$$-\int_0^\infty e^{-\mu\tau} P'(\tau) d\tau = 1 - \mu \hat{P}_\mu \geq 0. \tag{3.4}$$

Uvážíme-li, že funkce $l_0(t)$ je nezáporná, pak konečně

$$-\int_0^\infty e^{-\mu\tau} P'(\tau) l_0(t-\tau) d\tau \geq 0.$$

Právě tento člen nám umožňuje sestavit chybějící diferenciální rovnici pro celkovou velikost populace, konkrétně

$$N'(t) = \Lambda(N(t)) - \mu N(t) - (1-\gamma)\Big(- \int_0^\infty e^{-\mu\tau} P'(\tau) l_0(t-\tau) d\tau \Big). \tag{3.5}$$

Nyní nám již nic nebrání formulovat model, který podrobíme slíbené analýze:

$$\begin{aligned} S'(t) &= \Lambda(N(t)) - \mu S(t) - \beta(N(t)) S(t) \phi(t) \\ \phi(t) &= \int_0^\infty \beta(N(t-\tau)) S(t-\tau) \phi(t-\tau) A_\mu(\tau) d\tau \\ N'(t) &= \Lambda(N(t)) - \mu N(t) + \\ &\quad + (1-\gamma) \int_0^\infty \beta(N(t-\tau)) S(t-\tau) \phi(t-\tau) e^{-\mu\tau} P'(\tau) d\tau. \end{aligned} \tag{3.6}$$

Stále tak máme systém se třemi rovnicemi. Jak je to možné? K původním rovnicím jsme skutečně jednu přidali, ale vzápětí jsme jinou rovnici ze systému vypustili. Jakmile totiž známe funkce S, ϕ a N, snadno spočteme I^* z druhé rovnice systému (3.2) a s touto znalostí pak z obecně platného vztahu

$$N = S + I^* + R \tag{3.7}$$

získáme v případě potřeby i hodnotu R.

Zbývá tedy objasnit, co se v uvedených rovnicích děje pro $\tau > t$. Hledáme řešení ve tvaru

$$\hat{x}(t) = (S(t), \phi(t), N(t))^{\mathrm{T}},$$

přičemž toto řešení nás zajímá na intervalu $[0, \infty)$. Stejně jako u systémů ODR zadáváme počáteční podmínku, kterou má hledané řešení splňovat, budeme v případě systému (3.6) zadávat již zmíněnou *počáteční historii*. Jedná se o nějakou vhodně předepsanou funkci

$$\hat{\eta} : \mathbb{R}_0^- \to (\mathbb{R}_0^+)^3, \qquad \hat{\eta}(s) = (\eta_1(s), \eta_2(s), \eta_3(s))^{\mathrm{T}},$$

která je k řešení $\hat{x}$ vázána podmínkou

$$\hat{x}(s) = \hat{\eta}(s) \text{ pro } s \leq 0,$$

a která je s uvažovaným systémem *kompatibilní* – jednotlivé složky vektorové funkce $\hat{\eta}$ požadujeme dostatečně[1] hladké, přičemž η_1, η_3 můžeme volit libovolně tak, aby $S_0 := \eta_1(0) > 0$, $N_0 := \eta_3(0) > 0$, zatímco η_2 musí splňovat podmínku

$$\eta_2(0) = \phi(0) = \int_{-\infty}^{0} \beta(\eta_3(s))\eta_1(s)\eta_2(s)A_\mu(-s)ds.$$

Korektnost modelu

Připomeňme si, že hledáme spojité nezáporné řešení systému (3.6) na intervalu $[0, T]$ (kde $T > 0$ je pevný, ale libovolně zvolený časový okamžik), jehož složky S a N jsou diferencovatelné. Bývá zvykem ověřit, zda je daný model dobře koncipován, tj. zda hledaná řešení zůstávají po celou dobu v biologicky přípustné oblasti – jedná se o počty jedinců, tudíž vyžadujeme zmíněnou nezápornost a pro celkovou velikost populace rovněž omezenost shora.

Začněme tvrzením, že $S > 0$ na celém intervalu $[0, \infty)$. Za účelem zkracování výrazů během následujícího zdůvodnění použijme označení $\psi(t) = \beta(N(t))\phi(t) + \mu$ a $\rho(t) = \Lambda(N(t)) \geq 0$. První rovnici systému (3.6) pak přepíšeme do tvaru

$$S' + \psi S = \rho,$$

a přenásobíme ji faktorem $e^{\Psi(t)}$, kde $\Psi(t) = \int_0^t \psi(s)ds$. Dostáváme

$$(Se^{\Psi})' = \rho e^{\Psi},$$

odkud přeintegrováním od 0 do $t > 0$ obdržíme

$$S(t) = e^{-\Psi(t)}\Big(S_0 + \int_0^t \rho(s)e^{\Psi(s)}ds\Big),$$

což je *kladný* výraz díky nezápornosti integrálního členu a podmínce $S_0 > 0$. Ukazuje se tedy jedna z nejdůležitějších vlastností, kterou vykazuje přítomnost infekčního onemocnění v populaci. Totiž, že epidemie či onemocnění mající endemický charakter nikdy nezasáhnou celou populaci.

Co se týče nezápornosti funkce ϕ, přepišme nejprve druhou rovnici v (3.6) použitím substituce $s = t - \tau$ do tvaru

$$\phi(t) = \int_{-\infty}^{0} \omega(\hat{\eta}(s))A_\mu(t-s)ds + \int_0^t J(t,s)\phi(s)ds$$

[1] tj. tak hladké, jak potřebujeme

a formulujme následující tvrzení. První výraz napravo, s

$$\omega(\hat{\eta}) = \beta(\eta_3)\eta_1\eta_2, \tag{3.8}$$

budeme nadále značit $h_\phi(t)$ (možno chápat jako funkci předepsanou historií $\hat{\eta}$). Pro integrační jádro ve druhém výrazu platí

$$J(t,\xi) = \beta(N(\xi))S(\xi)A_\mu(t-\xi) \tag{3.9}$$

a na základě přechozího můžeme tvrdit $\forall t \geq 0,\ \forall \xi \in [0,t] :\ J(t,\xi) \geq 0$.

Tvrzení 1 (o nezápornosti ϕ)
Buď $\phi : [0,\infty) \to \mathbb{R}$ spojitá funkce splňující $\phi(t) = h_\phi(t) + \int_0^t J(t,s)\phi(s)ds$, kde

$$h_\phi(t) = \int_{-\infty}^0 \omega(\hat{\eta}(s))A_\mu(t-s)ds \geq 0 \tag{3.10}$$

a $\phi(0) = h_\phi(0) > 0$. Pak $\forall t \in (0,\infty) : \phi(t) \geq 0$.

Důkaz: Budeme postupovat sporem.
Nechť tedy $\exists\ t_z > 0$ takové, že $\phi(t_z) < 0$ a platí uvedené předpoklady. Označme t_0 infimum neprázdné množiny $\{t \in (0,\infty) : \phi(t) < 0\}$. Protože ϕ uvažujeme spojitou, máme zaručeny dvě věci. Jednak existuje $\delta > 0$ tak, že $\phi > 0$ na $[0,\delta)$ a tudíž je $t_0 > 0$, jednak platí $\phi(t_0) \leq 0$. Zároveň však

$$\phi(t_0) = h_\phi(t_0) + \int_0^{t_0} J(t_0,s)\phi(s)ds \geq 0 \tag{3.11}$$

a dokážeme-li, že je splněna pouze ostrá nerovnost, budeme v situaci, ve které má platit $\phi(t_0) \leq 0\ \&\ \phi(t_0) > 0$, což je samozřejmě spor.
Rovnost ve vztahu (3.11) nastane za předpokladu, že $h_\phi(t_0) = 0$ a druhý sčítanec je také nulový. Integrál v (3.10) je přitom díky spojitosti a nezápornosti integrandu roven nule, pokud je všude buď $\omega(\hat{\eta})$ nulové nebo A_μ nulové. Zřejmě je $\omega(\hat{\eta}(0)) > 0$, tudíž díky spojitosti existuje $\xi > 0$ tak, že $\omega(\hat{\eta}(s)) > 0$ pro každé $s \in (-\xi, 0]$. Mějme tedy takovouto situaci: existuje $s_0 > 0$ takové, že $\omega(\hat{\eta})$ je identicky nulová na $(-\infty, -s_0]$, nezáporná na $(-s_0, 0]$ a $\pi(\tau) = 0$ pro $0 \leq \tau < t_0 + s_0$. V tom případě však pro každé $t \in [0,t_0)$ máme $t_0 + s_0 > t + s_0$ a tedy

$$\begin{aligned}\phi(t) = \int_{-\infty}^{-s_0} \underbrace{\omega(\hat{\eta}(s))}_{=0} A_\mu(t-s)ds + \int_{-s_0}^{0} \omega(\hat{\eta}(s)) \underbrace{\pi(t-s)}_{=0} A(t-s)ds\ + \\ + \int_0^t \beta(N(s))S(s)\phi(s) \underbrace{\pi(t-s)}_{=0} A(t-s)ds = 0.\end{aligned}$$

Došli jsme tak k závěru, že ϕ je nulová na $[0,t_0) \supseteq [0,\delta)$. To je ale ve sporu s tvrzením uvedeným výše, totiž $\forall t \in [0,\delta) : \phi(t) > 0$, a rovnost v (3.11) nenastává.

cbd

V tuto chvíli, kdy máme zaručenu nezápornost funkcí S i ϕ na $[0,\infty)$, již snadno v soustavě rovnic (3.2) nahlédneme nezápornost funkce I^* na témže intervalu. Ze vztahu (3.7) pak vyplývá, že nezápornost funkce $N(t)$ pro $t \geq 0$ bude zaručena, jakmile ukážeme, že i funkce R má tuto vlastnost. Rovnice pro R přitom vypadá následovně:

$$R'(t) = -\mu R(t) - \gamma \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)P'(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau. \qquad (3.12)$$

Na základě předchozího můžeme výraz $-\gamma\int_0^\infty \ldots d\tau$ chápat jako nezápornou funkci od t, označme ji $\vartheta(t)$. Máme tedy rovnici

$$R' + \mu R = \vartheta(t),$$

kterou již snadno vyřešíme:

$$\begin{aligned} (Re^{\mu t})' &= \vartheta(t)e^{\mu t}, \\ R(t) &= e^{-\mu t}\Big(R_0 + \textstyle\int_0^t \vartheta(s)e^{\mu s}\,ds\Big). \end{aligned}$$

Při volbě $R_0 := R(0) \geq 0$ je zřejmě $R(t) \geq 0$ pro každé $t \in [0,\infty)$, což jsme chtěli ukázat.

Zbývá ověřit, že funkce N je shora omezená maximální velikostí populace, tj. konstantou K. Tuto vlastnost zformulujeme opět jako tvrzení.

Tvrzení 2 (omezenost celkové velikosti populace)
Nechť N je spojitá diferencovatelná funkce splňující poslední rovnici v systému (3.6), kde pro každé $t \geq 0$ je

$$(1-\gamma)\int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)P'(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau \leq 0,$$

a funkce $q(N) := \Lambda(N) - \mu N$ má vlastnosti uvedené v paragrafu 3.1, tj.

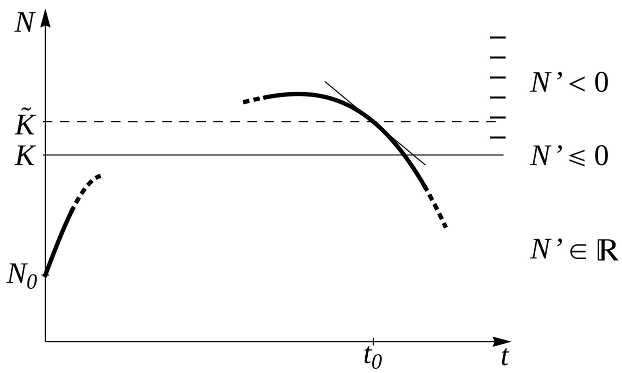
$$\exists!\ K > 0 \text{ takové, že } q(K) = 0,\ q'(K) < 0,\ \text{ a } q(N) > 0 \text{ pro } 0 < N < K.$$

Dále buď $N(0) = N_0 \in (0, K]$. Pak $\forall t \in (0,\infty)\colon N(t) \leq K$.

Důkaz: Zvolme $\tilde{K} > K$ libovolně. Z vlastností funkce q plyne $q(\tilde{K}) < 0$. Ukážeme, že pro každé $t > 0$ platí $N(t) < \tilde{K}$.
Pro spor předpokládejme, že existuje alespoň jedno t_r splňující $N(t_r) = \tilde{K}$. Dosazením do zmiňované rovnice pro N' dostáváme

$$N'(t_r) = \Lambda(\tilde{K}) - \mu\tilde{K} + (1-\gamma)\int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)P'(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau < 0.$$

Nechť nyní t_0 je nejmenší prvek s vlastností $N(t_0) = \tilde{K}$, a tedy $N'(t_0) < 0$. To znamená, že funkce N by v bodě t_0 musela do hodnoty $\tilde{K}$ „přijít seshora“, přesněji $\exists\,\delta \in (0, t_0)$, že $\forall t \in (t_0 - \delta, t_0) : N(t) > \tilde{K}$. Protože však $N(0) \leq K < \tilde{K}$ a funkce N je spojitá, musí nutně existovat alespoň jedno $t_0^* \in (0, t_0)$ takové, že $N(t_0^*) = \tilde{K}$. To je ale spor s tím, že t_0 je nejmenším prvkem s danou vlastností.



Obrázek 3.1: Znázornění situace s $N(t_0) = \tilde{K}, N'(t_0) < 0$. Symboly „–“ znázorňují směrové pole se zápornou směrnicí.

Jelikož $\tilde{K} > K$ bylo voleno libovolně (lze jej volit libovolně blízko K), dostáváme $N(t) \leq K,\ \forall t \in (0, \infty)$.

cbd

Analýza modelu

Model je dobře koncipován a má smysl jej dále analyzovat. Zavedením nové funkce ν definované vztahem

$$\nu(t) = N'(t)$$

a opětovným použitím substituce $s = t - \tau$ můžeme poslední rovnici v (3.6) přepsat do tvaru[2]

$$\nu(t) = \Lambda(N) - \mu N + (1-\gamma)\Big(h_\nu + \int_0^t \beta(N(s))S(s)\phi(s)e^{-\mu(t-s)}P'(t-s)ds\Big),$$

kde

$$h_\nu(t) = \int_{-\infty}^0 \omega(\hat{\eta}(s))e^{-\mu(t-s)}P'(t-s)ds \tag{3.13}$$

s ω danou vztahem (3.8). Abychom vyrovnali počet rovnic s počtem neznámých, přidáme k dosavadnímu modelu integrální rovnici

$$N(t) = N_0 + \int_0^t \nu(s)ds.$$

Ještě poznamenejme, že $\Lambda(N(t)) = \Lambda(N_0) + \int_0^t \Lambda'(N(s))\nu(s)ds$. Konečně přeintegrováním rovnice pro S' získáváme pro $x = (S, \phi, N, \nu)^{\mathrm{T}}$ problém s kompatibilní počáteční historií $\eta = (\eta_1, \eta_2, \eta_3, \eta_3')^{\mathrm{T}}$ ve tvaru

$$x(t) = f(t) + \int_0^t g(t, s, x(s))ds,$$

[2]tento tvar spolu s vhodnými předpoklady mj. zaručuje spojitost fce ν (viz *lemma 4* níže)

kde

$$f(t) = \begin{pmatrix} S_0 \\ h_\phi(t) \\ N_0 \\ \Lambda(N_0) - \mu N_0 + (1-\gamma)h_\nu(t) \end{pmatrix}, \tag{Rf}$$

přičemž $h_\phi(t)$ i $h_\nu(t)$ zůstávají až na drobnou úpravu[3] stejné jako v (3.10), resp. (3.13), a pro $y \in \mathbb{R}^4$ je

$$g(t,s,y) = \begin{pmatrix} \Lambda(y_3) - \mu y_1 - \beta(y_3)y_1y_2 \\ \beta(y_3)y_1y_2A_\mu(t-s) \\ y_4 \\ y_4(\Lambda'(y_3)-\mu) + (1-\gamma)\beta(y_3)y_1y_2e^{-\mu(t-s)}P'(t-s) \end{pmatrix}. \tag{Rg}$$

Pro další účely je vhodné poznamenat, že složky vektorové funkce $g = (g_1, g_2, g_3, g_4)^{\mathrm{T}}$ jsou spojité až na g_2. Tuto problémovou[4] složku lze psát ve tvaru $\tilde{g}_2(t,s,y)\cdot\pi(t-s)$, kde $\tilde{g}_2$ je spojitá a π je omezená hodnotami 0 a 1. Označíme-li $\tilde{g} = (g_1, \tilde{g}_2, g_3, g_4)^{\mathrm{T}}$, je zřejmě $\|g\| \le \|\tilde{g}\|$.

V dalším se pro jednoduchost budeme zabývat problémem stejného charakteru jako výše, avšak pouze v jedné dimenzi. Poznamenejme, že důkazy dále uvedených tvrzení by se ve více dimenzích vedly zcela analogicky, pouze s drobnými úpravami (volba adekvátní metriky a podobně). Buď tedy $T > 0$ opět pevný, ale libovolně volený časový okamžik. Pak označíme

$$\Omega_1 := [0,T] \times \mathbb{R} \quad \text{a} \quad \Omega_2 := [0,T]^2 \times \mathbb{R}.$$

Ve zbývající části tohoto odstavce se tak budeme věnovat problému

$$x(t) = f(t) + \int_0^t g(t,s,x(s))ds, \qquad x(t) = \eta(t) \text{ pro } t \le 0, \tag{3.14}$$

kde f, resp. g jsou definované alespoň na $[0,T]$, resp. Ω_2. *Řešením* tohoto *problému* rozumíme funkci $x \in C([0,T])$ takovou, že pro $t \in [0,T]$ platí $(t, x(t)) \in \Omega_1$, je splněna uvedená integrální rovnice a speciálně $x(0) = f(0) = \eta(0)$ pro vhodnou poč. historii splňující $\eta(0) \in \mathbb{R}_0^+$. V závěru si ukážeme, že funkce S, N, I^* jsou skutečně diferencovatelné na svém definičním oboru (tj. diferencovatelné na $(0,T)$ s jednostrannými derivacemi v krajních bodech).

Začněme s tvrzením známým jako *Banachova věta o pevném bodě*, kterou budeme v dalším využívat. Tuto větu zde uvedeme bez důkazu. Případní zájemci nechť nahlédnou například do [2, str. 64].

Věta 3 (Banachova o pevném bodě)
Nechť $(\mathcal{P}, \varrho)$ je neprázdný úplný metrický prostor a $F : \mathcal{P} \to \mathcal{P}$ je kontrakce, tj.

$$\exists\ c < 1 \ \textit{tak, že}\ \forall x, y \in \mathcal{P} : \varrho(Fx, Fy) \le c\,\varrho(x,y).$$

Pak existuje právě jeden prvek $x_0 \in \mathcal{P}$ (tzv. pevný bod) splňující $Fx_0 = x_0$.

[3]ω nyní uvažujeme jako funkci na $\mathbb{R}^4$, avšak její definice zůstává stejná

[4]funkce π v definici A_μ není nutně spojitá

Lemma 4 (spojitá závislost na parametru)
Mějme spojitou funkci $g : \Omega_2 \to \mathbb{R}$, $x \in C([0,T])$ a $t_0 \in (0,T)$. Potom funkce G, definovaná na $[0,T]$ předpisem

$$G(t) = \int_0^t g(t,s,x(s))ds,$$

je spojitá v t_0.

Důkaz: Jelikož je funkce x spojitá na kompaktní množině, obor hodnot této funkce je rovněž kompaktní (jedná se o uzavřený interval). Označme $\Gamma := [0,T]^2 \times x([0,T])$ kompaktní podmnožinu Ω_2. Spojitost g zaručuje existenci konstanty $M > 0$ takové, že $|g(t,s,x(s))| \le M$ na Γ. Funkce G je tedy dobře definovaná – integrál konverguje, neboť integrujeme omezenou funkci přes omezenou množinu.
Zvolme $\varepsilon > 0$ libovolně. Protože každá funkce spojitá na kompaktu je stejnoměrně spojitá, existuje $\delta_1 > 0$ tak, že $\forall (t,s,x(s)) \in \Gamma$ platí

$$\|(t,s,x(s)) - (t_0,s,x(s))\| = |t-t_0| < \delta_1 \Rightarrow |g(t,s,x(s)) - g(t_0,s,x(s))| < \varepsilon/(2\,T).$$

Položíme-li $\delta := \min\{\delta_1, \varepsilon/(2\,M)\}$, pak $\forall t \in (t_0-\delta, t_0+\delta)$:

$$\begin{aligned}|G(t)-G(t_0)| &= \Big|\int_0^t g(t,s,x(s))ds - \int_0^{t_0} g(t,s,x(s))ds + \\ &+ \int_0^{t_0} g(t,s,x(s))ds - \int_0^{t_0} g(t_0,s,x(s))ds\Big| \le \Big|\int_{t_0}^t g(t,s,x(s))ds\Big| + \\ &+ \int_0^{t_0} |g(t,s,x(s)) - g(t_0,s,x(s))|ds < M \underbrace{|t-t_0|}_{<\delta} + T\frac{\varepsilon}{2\,T} < \varepsilon\end{aligned}$$

a funkce G je tedy spojitá v t_0.

cbd

Poznámka: Rovněž lze ukázat spojitost zprava v bodě 0 a zleva v bodě T.

Co se týče aplikace vícerozměrné verze předchozího lemmatu přímo na odvozený model, a tedy na konkrétní funkci g popsanou výše vztahem (Rg), situace se má následovně. Integraci vektorové funkce provedeme jednoduše po složkách a spojitost výsledné vektorové funkce vyšetříme rovněž v rámci jednotlivých složek. V podstatě tak pouze čtyřikrát aplikujeme předchozí lemma, v němž uvažujeme $x : [0,T] \to \mathbb{R}^4$ a namísto g bereme vždy jednotlivé konkrétní složky g_i, s $i \in \{1,...,4\}$. Problém nespojitosti druhé složky přitom snadno vyřešíme přímým využitím rozkladu $g_2(t,s,x(s)) = \tilde{g}_2(t,s,x(s)) \cdot \pi(t-s)$ v důkazu lemmatu, čímž dospějeme k témuž závěru.

Věta 5 (existence a jednoznačnost řešení)
Nechť $\eta(0) \in \mathbb{R}_0^+$, $f \in C([0,T])$, $f(0) = \eta(0)$ a funkce $g : \Omega_2 \to \mathbb{R}$ je spojitá a lipschitzovská v proměnné y, tj. $\exists\ L \ge 0$ takové, že

$$|g(t,s,y) - g(t,s,\hat{y})| \le L|y-\hat{y}|, \qquad (t,s,y),\ (t,s,\hat{y}) \in \Omega_2. \tag{3.15}$$

Pak existuje právě jedno řešení problému (3.14).

Důkaz: Označme $X := C([0,T])$ a definujme operátor $F : X \to X$ předpisem

$$Fx(t) = f(t) + \int_0^t g(t,s,x(s))ds.$$

Řešení nyní můžeme hledat jako pevný bod uvedeného zobrazení. K tomu je zapotřebí ukázat:
$a)$ F je dobře definované a tedy pro $x \in X$ je také $Fx \in X$,
$b)$ F je kontrakce.

ad $a)$ Mějme tedy $x \in X$ libovolné. Jelikož f je spojitá z předpokladu, stačí ověřit spojitost $\int_0^t g(t,s,x(s))ds$. Funkce g a x splňují předpoklady *lemmatu 4* a jeho aplikace tak implikuje spojitost integrálního členu na intervalu $(0,T)$. Protože

$$\lim_{t\to 0_+} Fx(t) = f(0) \quad \& \quad \lim_{t\to T_-} Fx(t) = f(T) + \int_0^T g(T,s,x(s))ds,$$

je zřejmě Fx spojitá na celém intervalu $[0,T]$.

ad $b)$ Na X uvažujeme metriku

$$\varrho(x,y) = \max_{t\in[0,T]}|x(t) - y(t)|, \qquad x,y \in X$$

a zajímá nás, zda existuje $c \in [0,1)$ takové, že $\varrho(Fx,Fy) \le c\,\varrho(x,y)$ pro každé dvě funkce $x,y \in X$. Pro libovolné dvě takové funkce a $t \in [0,T]$ máme

$$\begin{aligned}|Fx(t) - Fy(t)| &= \Big|\int_0^t g(t,s,x(s))ds - \int_0^t g(t,s,y(s))ds\Big| \le \\ &\le \int_0^t |g(t,s,x(s)) - g(t,s,y(s))|ds \le \int_0^t L\,|x(s) - y(s)|ds \le \\ &\le L\,t\max_{s\in[0,T]}|x(s) - y(s)| \le L\,T\,\varrho(x,y).\end{aligned}$$

Protože t bylo voleno libovolně, platí

$$\varrho(Fx,Fy) \le L\,T\,\varrho(x,y).$$

Aby se skutečně jednalo o kontrakci, potřebovali bychom mít zaručeno $L\,T < 1$. Toho však docílíme velice snadno. Na X zavedeme metriku

$$\hat{\varrho}(x,y) = \max_{t\in[0,T]} e^{-Mt}|x(t) - y(t)|, \text{ přičemž } M > L.$$

Ta je s původní metrikou lipschitzovsky ekvivalentní, neboť

$$e^{-M\,T}\varrho(x,y) \le \hat{\varrho}(x,y) \le \varrho(x,y).$$

Prostor X s metrikou ϱ je Banachův, a protože úplnost je pojem, který se přechodem k lipschitzovsky ekvivalentní metrice nemění, je X úplným prostorem i s nově definovanou metrikou $\hat{\varrho}$. Pro $t \in [0,T]$ tak nyní máme

$$
\begin{aligned}
e^{-Mt}|Fx(t)-Fy(t)| &\le e^{-Mt}L\int_0^t |x(s)-y(s)|ds = \\
&= L\int_0^t e^{-M(t-s)}e^{-Ms}|x(s)-y(s)|ds \le L\,\hat{\varrho}(x,y)\int_0^t e^{-M(t-s)}ds = \\
&= L\,\hat{\varrho}(x,y)\left[\frac{e^{-M(t-s)}}{M}\right]_{s=0}^{s=t} \le \frac{L}{M}\,\hat{\varrho}(x,y)\underbrace{(1-e^{-Mt})}_{\le 1}
\end{aligned}
$$

a konečně $\hat{\varrho}(Fx,Fy) \le LM^{-1}\hat{\varrho}(x,y)$, kde $LM^{-1} < 1$. Podle *věty 3* tudíž existuje jediný pevný bod z zobrazení F, který je současně jednoznačně určeným řešením problému (3.14), neboť $Fz(t) = z(t) = f(t) + \int_0^t g(t,s,z(s))ds$.

cbd

Poznámka: Aplikace věty je možná i za předpokladu, že $\forall t,s \in [0,T]$ je funkce $g(t,s,\cdot) : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ lipschitzovská pouze na každé kompaktní podmnožině $\mathbb{R}$. V takovém případě budeme říkat, že g je lokálně lipschitzovská v poslední proměnné. Skutečně, má-li být x spojitým řešením problému $x(t) = f(t) + \int_0^t \hat{g}(t,s,x(s))ds$, kde $\hat{g}$ je lokálně lipschitzovská v předchozím smyslu, pak $\forall t \ge 0$ je $x(t) \in \Omega$, kde $\Omega \subset \mathbb{R}$ je kompaktní. Funkci x však podle uvedené věty nalezneme jako řešení problému (3.14) s funkcí g definovanou tak, aby platilo $g = \hat{g}$ na $[0,T]^2 \times \Omega$ a přitom se jednalo o funkci globálně lipschitzovskou v poslední proměnné.

Pro aplikaci vícerozměrné verze předchozí věty potřebujeme ověřit lipschitzovskost naší konkrétní funkce g v proměnné y. Se spojitostí této funkce se vypořádáme stejně jako v předchozím, totiž uvažováním funkce $\tilde{g}$, a spojitost funkce f dané vztahem (Rf) je zaručena vlastnostmi počáteční historie. Za předpokladu dostatečné hladkosti funkcí Λ a β máme pro každé $t,s \in [0,T]$ funkci $\tilde{g}(t,s,\cdot) : \mathbb{R}^4 \to \mathbb{R}^4$ spojitě diferencovatelnou. Buďte $\Omega \subset \mathbb{R}^4$ konvexní a kompaktní, $y,z \in \Omega$ libovolné, $h = z - y$, a uvažujme parametrizaci úsečky $\overline{yz}$ ve tvaru $y + \xi h,\ \xi \in [0,1]$. Pak

$$
\tilde{g}(t,s,z) - \tilde{g}(t,s,y) = \left(\int_0^1 \frac{\mathbf{D}\tilde{g}}{\mathbf{D}y}(t,s,y+\xi h)d\xi\right)h,
$$

kde $\frac{\mathbf{D}\tilde{g}}{\mathbf{D}y}$ značí *Jacobiho matici* uvažované funkce a integraci matice provádíme opět po složkách. Pokud navíc existuje konstanta $M > 0$ taková, že $\left\|\frac{\mathbf{D}\tilde{g}}{\mathbf{D}y}\right\| \le M$ na $[0,T]^2 \times \Omega$, pak dokonce

$$
\|g(t,s,z) - g(t,s,y)\| \le \|\tilde{g}(t,s,z) - \tilde{g}(t,s,y)\| \le M\|z-y\|,
$$

což implikuje požadovanou lipschitzovskost (důkaz předchozích dvou vztahů naleznete v kapitole Dodatky). Pro matici $\mathbf{A} = (a_{ij})_{i,j=1}^n$ značíme symbolem $\|\mathbf{A}\|$ normu této matice. Lze uvažovat například

$$
\|\mathbf{A}\| = \left(\sum_{i,j=1}^n a_{ij}^2\right)^{1/2},
$$

případně z hlediska funkcionální analýzy můžeme na uvedený termín nahlížet standardně jako na normu operátoru z $\mathbb{R}^n$ do $\mathbb{R}^n$. Každopádně jsme schopni zmíněnou konstantu M nalézt, neboť všechny prvky Jacobiho matice, tj. $\frac{\partial \tilde{g}_i}{\partial y_j}$ pro $i, j = 1 \dots 4$, jsou spojité na každé kompaktní podmnožině množiny $[0, T]^2 \times \mathbb{R}^4$ a tedy jsou tam omezené.

Protože konvexní obal kompaktní množiny v $\mathbb{R}^n$ je rovněž kompaktní[5], je pro každé $t, s \in [0, T]$ funkce $g(t, s, \cdot)$ daná vztahem (Rg) lipschitzovská a to na každé kompaktní podmnožině $\mathbb{R}^4$. Máme tedy g lokálně lipschitzovskou v y, což je podle předchozí poznámky vlastnost postačující k aplikaci věty.

Na intervalu $[0, T]$ tak máme jediné spojité řešení x splňující $x(0) = \eta(0)$. Zbývá ukázat, že získané funkce S, N, I^* jsou diferencovatelné[6]. Dokonce spojitou diferencovatelnost S i N přitom zaručuje povaha rovnic, jež tyto funkce splňují: $N' = \nu$ jsme získali jako spojitou složku řešení x a diferencovatelnost S vyplývá z první rovnice soustavy (3.6). Nicméně, onu požadovanou vlastnost lze získat snadnou aplikací následujícího lemmatu[7] na integrální tvar každé ze zkoumaných funkcí (včetně I^*).

Lemma 6 (o derivaci podle parametru)
Mějme spojitou funkci $g : \Omega_2 \to \mathbb{R}$, $x \in C([0, T])$ a $t_0 \in (0, T)$. Nechť $\frac{\partial g}{\partial t}$ je spojitá na Ω_2, potom funkce $G(t) = \int_0^t g(t, s, x(s))ds$ definovaná na intervalu $[0, T]$ má v t_0 vlastní derivaci a platí

$$G'(t_0) = g(t_0, t_0, x(t_0)) + \int_0^{t_0} \frac{\partial g}{\partial t}(t_0, s, x(s))ds.$$

Důkaz: Nejprve vyšetříme derivaci zprava. Protože

$$\begin{aligned} G'(t_0)^+ &= \lim_{t \to t_0^+} \frac{G(t) - G(t_0)}{t - t_0} = \lim_{t \to t_0^+} \frac{\int_0^t g(t, s, x(s))ds - \int_0^{t_0} g(t_0, s, x(s))ds}{t - t_0} \\ &= \lim_{t \to t_0^+} \frac{\int_{t_0}^t g(t, s, x(s))ds}{t - t_0} + \lim_{t \to t_0^+} \int_0^{t_0} \frac{g(t, s, x(s)) - g(t_0, s, x(s))}{t - t_0} ds, \end{aligned}$$

stačí ověřit, že první sčítanec je roven $g(t_0, t_0, x(t_0))$ a u druhého sčítance lze prohodit limitu s integrálem.

Zvolme tedy $\varepsilon > 0$ libovolně. Stejně jako v *lemmatu 4* je funkce g je spojitá na kompaktu $\Gamma := [0, T]^2 \times x([0, T])$, je tedy stejnoměrně spojitá a tudíž nalezneme $\delta_1 > 0$ takové, že $\forall (t, s, x(s)) \in \Gamma$:

$$\|(t, s, x(s)) - (t_0, s, x(s))\| = |t - t_0| < \delta_1 \Rightarrow |g(t, s, x(s)) - g(t_0, s, x(s))| < \varepsilon/2.$$

Stejně tak můžeme vzít $\delta_2 > 0$, aby pro $(t_0, s, x(s))$ splňující

$$\|(t_0, s, x(s)) - (t_0, t_0, x(t_0)\| = \sqrt{(s - t_0)^2 + (x(s) - x(t_0))^2} < \delta_2 \tag{3.16}$$

[5] viz například *Věta 2* v [3]

[6] v důsledku rovnosti (3.7) pak bude diferencovatelná i funkce R

[7] konkrétně aplikace verze s vektorovou funkcí x

platilo $|g(t_0, s, x(s)) - g(t_0, t_0, x(t_0)| < \varepsilon/2$. Za těchto předpokladů pak $\forall t \in (t_0, t_0+\delta)$, kde $0 < \delta \leq \delta_1$ je zvoleno tak, aby pro $s \in (t_0, t_0+\delta)$ byla splněna podmínka (3.16), platí

$$\left| \frac{\int_{t_0}^{t} g(t,s,x(s))ds}{t-t_0} - g(t_0,t_0,x(t_0)) \right| = \left| \frac{\int_{t_0}^{t} [g(t,s,x(s)) - g(t_0,t_0,x(t_0))]ds}{t-t_0} \right| \leq$$
$$\leq \int_{t_0}^{t} \frac{|g(t,s,x(s)) - g(t_0,s,x(s))| + |g(t_0,s,x(s)) - g(t_0,t_0,x(t_0))|}{t-t_0} ds <$$
$$< \frac{1}{t-t_0}\left(\frac{\varepsilon}{2} + \frac{\varepsilon}{2}\right)(t-t_0) = \varepsilon.$$

Prohození limity a integrálu je možné realizovat za předpokladu spojitosti integrované funkce na příslušné množině a existence *majoranty* $k = k(s)$, pro kterou $\int_0^{t_0} k(s)ds < \infty$ a současně

$$\left| \frac{g(t,s,x(s)) - g(t_0,s,x(s))}{t-t_0} \right| \leq k(s)$$

pro každé $(t, s, x(s)) \in \Gamma$, pro které má výraz nalevo smysl. Naši integrovanou funkci však můžeme díky existenci vlastní derivace $\frac{\partial g}{\partial t}$ spojitě dodefinovat všude na Γ a pokud $t > t_0$, pak podle věty o střední hodnotě existuje $\xi \in (t_0, t)$ tak, že

$$\frac{\partial g}{\partial t}(\xi, s, x(s)) = \frac{g(t,s,x(s)) - g(t_0,s,x(s))}{t-t_0} .$$

Pro případ $t < t_0$ je pochopitelně $\xi \in (t, t_0)$. Stačí tak požadovat $\left|\frac{\partial g}{\partial t}\right| \leq k$. Jelikož Γ je kompakt, můžeme za takovou integrabilní majorantu vzít konstantu omezující spojitou funkci $\frac{\partial g}{\partial t}$ na Γ. Skutečně tak máme

$$\lim_{t \to t_0^+} \int_0^{t_0} \ldots \, ds = \int_0^{t_0} \lim_{t \to t_0^+} \frac{g(t,s,x(s)) - g(t_0,s,x(s))}{t-t_0} ds = \int_0^{t_0} \frac{\partial g}{\partial t}(t_0, s, x(s))\, ds.$$

Analogicky se vyšetří derivace $G'(t_0)^-$, a protože dospějeme ke stejnému závěru, můžeme prohlásit, že funkce G je v bodě t_0 diferencovatelná.

cbd

Poznámka: Úplně stejným způsobem se dokáže existence vlastních jednostranných derivací funkce G v krajních bodech intervalu $[0, T]$.

Máme tak zaručeno přesně to, co jsme požadovali – na intervalu $[0, T]$ existuje jednoznačně určené řešení sestaveného SI^*R modelu, a protože T bylo voleno libovolně, můžeme ono řešení uvažovat pro každé $t \geq 0$.

Equilibria

Na závěr si ukážeme existenci *volného* a *endemického equilibria* podobně, jako jsme to předvedli v paragrafu věnovanému SIS modelu. Vraťme se k původnímu tvaru odvozeného SI^*R modelu, tj. k systému (3.6), a hledejme equilibria (S, ϕ, N). Při hledání stacionárních bodů uvažujeme funkce S, ϕ, N konstantní (a tedy $S' = 0$, $N' = 0$). Systém (3.6) nám pak přechází do tvaru

$$\begin{aligned} 0 &= \Lambda(N) - \mu S - \beta(N)S\phi \\ \phi &= \beta(N)S\phi \int_0^\infty A_\mu(\tau)d\tau \\ 0 &= \Lambda(N) - \mu N + (1-\gamma)\beta(N)S\phi \int_0^\infty e^{-\mu\tau}P'(\tau)d\tau. \end{aligned}$$

Připomeňme, že volným equilibriem jsme nazvali equilibrium bez přítomnosti onemocnění, tedy také bez přítomnosti infekce. Položíme-li tedy $\phi = 0$ v uvedených rovnicích, získáme $S = N = K$, přičemž K stále značí maximální velikost populace, a bod $(K, 0, K)$ tak představuje volné equilibrium.

Pro nalezení endemického equilibria označíme $\hat{A}_\mu := \int_0^\infty A_\mu(\tau)d\tau$ a s využitím vztahu (3.4) přepíšeme předchozí soustavu rovnic do tvaru

$$\begin{aligned} \Lambda(N) &= \mu S + \beta(N)S\phi \\ 1 &= \beta(N)S\hat{A}_\mu \\ \Lambda(N) &= \mu N + (1-\gamma)\beta(N)S\phi(1-\mu\hat{P}_\mu). \end{aligned} \tag{3.17}$$

Tuto soustavu jsme schopni jednoduše vyřešit pro $\gamma = 1$ (tedy pro případ, kdy onemocnění není smrtelné). V tom případě totiž z poslední rovnice vyplývá $N = K$, tudíž z druhé rovnice vyjádříme S a konečně dosazením do první rovnice dostaneme ϕ. Získáváme tak endemické equilibrium

$$(S_e, \phi_e, N_e) = \left(\frac{1}{\beta(K)\hat{A}_\mu}, \Lambda(K)\hat{A}_\mu - \frac{\mu}{\beta(K)}, K \right).$$

Pro případ $\gamma < 1$ obdržíme ze třetí rovnice soustavy (3.17)

$$\phi = \frac{\Lambda(N) - \mu N}{(1-\gamma)\beta(N)S(1-\mu\hat{P}_\mu)}$$

a s přihlédnutím ke druhé rovnici můžeme při přeznačení $B := (1-\gamma)(1-\mu\hat{P}_\mu)$ psát

$$\phi = \frac{\hat{A}_\mu}{B}\,(\Lambda(N) - \mu N).$$

Stejně tak můžeme ϕ vyjádřit pouze z prvních dvou rovnic. Dostáváme

$$\phi = \frac{\Lambda(N)}{S\beta(N)} - \frac{\mu}{\beta(N)} = \Lambda(N)\hat{A}_\mu - \frac{\mu}{\beta(N)}.$$

Porovnáním obou výsledků získáme rovnici pro celkovou velikost populace N ve tvaru

$$(1-B)\Lambda(N) = \mu N - \frac{\mu B}{\beta(N)\hat{A}_\mu}. \tag{3.18}$$

Nyní ukážeme, že základní reprodukční číslo $\mathcal{R}_0$ opět představuje jakousi hraniční hodnotu. Počet druhotných infekcí, které způsobí nakažený jedinec v populaci o velikosti K (složené výhradně z jedinců náchylných k onemocnění) je

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty K\beta(K)A_\mu(\tau)d\tau = K\beta(K)\hat{A}_\mu.$$

Uvážíme-li tedy $\mathcal{R}_0 < 1$, máme

$$N\beta(N)\hat{A}_\mu \leq K\beta(K)\hat{A}_\mu = \mathcal{R}_0 < 1,$$

neboť jak bylo řečeneno v paragrafu 3.1, $C(N) = N\beta(N)$ je neklesající funce. Díky tomu můžeme v rovnici (3.18) provést odhad

$$(1-B)\Lambda(N) = \mu N\left(1 - \frac{B}{N\beta(N)\hat{A}_\mu}\right) < \mu N(1-B)$$

a tudíž $\Lambda(N) < \mu N$. To je však ve sporu s demografickým předpokladem $\Lambda(N) > \mu N$ pro každé $0 < N < K$. Odtud vyplývá, že pro $\mathcal{R}_0 < 1$ endemické equilibrium neexistuje a lze očekávat, že hodnoty $S(t), \phi(t), N(t)$ se budou pro $t \to \infty$ blížit k volnému equilibriu $(K, 0, K)$, což znamená, že epidemie pomine.

Výrazy vystupující v rovnosti (3.18) můžeme chápat jako funkce proměnné N, které jsou spojité na intervalu $(0, K]$. Předepíšeme-li $\beta(N) = 1$ pro $N \in [0, 1)$ a dále standardně $\beta(N) = C(N)/N$, máme spojitost dokonce na intervalu $[0, K]$. Pro $N = 0$ je pak výraz na levé straně (3.18) nezáporný, zatímco napravo obdržíme

$$-\frac{\mu B}{\hat{A}_\mu} < 0.$$

Podobně pro $N = K$ je nalevo $\Lambda(K)(1-B) = \mu K(1-B)$ a na pravé straně máme pro $\mathcal{R}_0 > 1$

$$\mu K - \frac{B\mu K}{K\beta(K)\hat{A}_\mu} = \mu K - \frac{B\mu K}{\mathcal{R}_0} > \mu K(1-B).$$

Díky zmíněné spojitosti tak můžeme tvrdit, že existuje alespoň jedno $N_e \in [0, K]$, které řeší rovnici (3.18). Pro $\mathcal{R}_0 > 1$ tak existuje endemické equilibrium.

Povahu „nalezených“ stacionárních bodů, tzn. případnou asymptotickou stabilitu či nestabilitu, již dále vyšetřovat nebudeme, neboť to značně převyšuje rozsah této práce. Případné zájemce proto odkazuji na Brauerovu práci ve druhé kapitole první části knihy [1], ze které jsem převážně čerpal.

3.3 SI^*S model

Odvození modelu

Poslední část kapitoly o modelech s nehomogenní populací věnujme zmínce o SI^*S modelu, který se používá při studiu onemocnění, jež neposkytují trvalou imunitu proti reinfekci. Při odvození modelu stačí přestat uvažovat třídu rezistentních jedinců a uzdravenou část populace počítat opět mezi jedince náchylné k onemocnění. Ostatně, přesně to samé jsme provedli při odvození základního SIS modelu. Soustava rovnic popisující celou situaci tak vypadá následovně:

$$\begin{aligned}
S'(t) &= \Lambda(N(t)) - \mu S(t) - \beta(N(t))S(t)\phi(t) - \\
&\quad - \gamma \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)e^{-\mu\tau}P'(\tau)d\tau \\
\phi(t) &= \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)A_\mu(\tau)d\tau \qquad (3.19)\\
N'(t) &= \Lambda(N(t)) - \mu N(t) + \\
&\quad + (1-\gamma) \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)\phi(t-\tau)e^{-\mu\tau}P'(\tau)d\tau.
\end{aligned}$$

Analýzu tohoto modelu již provádět nebudeme[8]. Namísto toho si ukážeme, jak lze z takto obecně postaveného problému získat více strukturovaný model popisující situaci podobnou té, jež byla zmíněna v úvodu kapitoly.

Příklad – model typu $SEIS$

V dalším budeme uvažovat onemocnění s nezanedbatelnou inkubační dobou[9], během které nakažený jedinec ještě není infekční. Typickým příkladem může být hepatitida[10], nebo nějaký typ chřipky, jejíž inkubační doba je relativně krátká ve srovnání například s AIDS, ale přesto ji nechceme zanedbat.

Zkusme tedy uvažovat takto charakterizované onemocnění, které navíc neposkytuje imunitu proti reinfekci. Přenos takového onemocnění se pokusíme popsat právě prostřednictvím SI^*S modelu. Přitom I^* budeme vnímat jako nakaženou část populace, ve které jsme schopni rozlišit následující třídy:

$E = E(t) \ldots$ jedinci v inkubační době (nejsou infekční),

$I = I(t) \ldots$ plně infekční jedinci.

Mějme skupinu jedinců, která se nakazila v čase $\tau = 0$ a označme $0 \le u(\tau) \le 1$ zlomek těch, kteří jsou v čase τ nakažení, ale jsou v inkubační době (samozřejmě $u(0) = 1$). Během časového okamžiku, kdy stáří infekce je τ, přitom onemocnění propukne u části $\kappa u(\tau)$ z celkové velikosti uvažované skupiny. Dále nechť $v(\tau)$ představuje tu část, ve které jsou jedinci nakažení a infekční se stářím infekce τ. Zotavení (tj. opuštění třídy infekčních jedinců) je přitom charakterizováno vztahem $\alpha v(\tau)$. Na základě těchto předpokladů získáváme počáteční problém v podobě soustavy ODR

$$\begin{aligned}
u' &= -\kappa u, & u(0) &= 1,\\
v' &= \kappa u - \alpha v, & v(0) &= 0\,.
\end{aligned}$$

[8]nehodlám čtenáři tuto práci znechutit dalším zdlouhavým dokazováním

[9]období mezi vstupem nákazy do organismu a vypuknutím nemoci

[10]infekční žloutenka

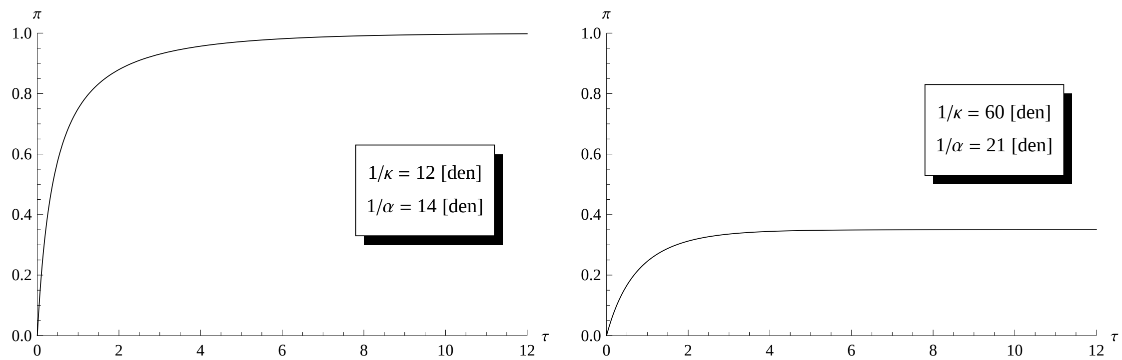
Vyjádřením u z první rovnice a dosazením do druhé získáme řešení

$$\begin{aligned} u(\tau) &= e^{-\kappa\tau}, \\ v(\tau) &= \frac{\kappa}{\alpha-\kappa}\left(e^{-\kappa\tau} - e^{-\alpha\tau}\right). \end{aligned}$$

Parametry P, resp. A vystupující v modelu (3.19) nyní odpovídají výrazům $P(\tau) = u(\tau) + v(\tau)$, $A(\tau) = v(\tau)$ a tedy

$$e^{-\mu\tau} P'(\tau) = e^{-\mu\tau} \left(u'(\tau) + v'(\tau)\right) = -e^{\mu\tau} \alpha v(\tau) = -\alpha A_\mu(\tau).$$

Poznámka: Ze vztahu $A(\tau) = \pi(\tau)P(\tau)$ navíc můžeme vyjádřit $\pi(\tau) = \frac{v(\tau)}{u(\tau)+v(\tau)}$ a obrázek 3.2 ukazuje jak průběh infekce vypadá v konkrétních případech.



Obrázek 3.2: Grafy znázorňující průběh infekce $\pi(\tau)$. Jednotkou τ je kalendářní měsíc.

Celkovou infekčnost představují jedinci spadající do třídy I, tedy $\phi = I$, a současně můžeme psát $E = I^* - \phi$. Dosazením odvozených vztahů do systému rovnic (3.19) pak například pro S získáváme

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda(N) - \mu S - \beta(N)SI + \gamma\alpha \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)I(t-\tau)A_\mu(\tau)d\tau = \\ &= \Lambda(N) - \mu S - \beta(N)SI + \gamma\alpha I. \end{aligned}$$

Stejným způsobem, jako jsme v odstavci o odvození SI^*R modelu provedli derivaci funkce I^*, můžeme nyní zderivovat funkci E:

$$\begin{aligned} E(t) &= \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)I(t-\tau)e^{-\mu\tau} \underbrace{[P(\tau) - A(\tau)]}_{=u(\tau)} d\tau, \\ E'(t) &= -\Big[\beta(N(t-\tau))S(t-\tau)I(t-\tau)e^{-\mu\tau}u(\tau)\Big]_{\tau=0}^{\tau=\infty} - \mu E + \\ &\quad + \int_0^\infty \beta(N(t-\tau))S(t-\tau)I(t-\tau)e^{-\mu\tau}(-\kappa u(\tau))d\tau, \\ E' &= \beta(N)SI - \mu E - \kappa E. \end{aligned}$$

Budeme-li takto pokračovat, soustava rovnic (3.19) se nám „rozpadne“ na systém ODR tvořící klasický $SEIS$ model se zahrnutými demografickými efekty:

$$
\begin{aligned}
S' &= \Lambda(N) + \gamma\alpha I - \beta(N)SI - \mu S \\
E' &= \beta(N)SI - (\kappa + \mu)E \\
I' &= \kappa E - (\alpha + \mu)I \\
N' &= \Lambda(N) - \mu N - (1 - \gamma)\alpha I.
\end{aligned}
$$

Kapitola 4

Dodatky

V této kapitolce naleznete zdůvodnění některých použitých předpokladů a důkazy menších tvrzení, kterými jsem nechtěl zasahovat přímo do výkladu. Jedná se o tvrzení, která svým způsobem nezapadají do kontextu daného problému a zařazení jejich důkazu by mohlo, neříkám však muselo, způsobit přetržení původní myšlenky.

4.1 Užití exponenciálního rozdělení

Objasněme si, proč při zavedení vitální dynamiky uvažujeme exponenciální rozdělení charakterizující délku života. Mějme skupinu stejně starých jedinců, kteří se narodili v nějakém čase t_0 a τ chápejme jako stáří (věk) těchto jedinců. Nechť $\sigma(\tau)$ představuje část jedinců se stářím τ z uvažované skupiny, kteří zůstávají naživu – samozřejmě $\sigma(0) = 1$ a $\lim_{\tau\to\infty} \sigma(\tau) = 0$. Jestliže za jednotku času umírá zlomek μ z uvažované populace, je splněna diferenciální rovnice $\sigma'(\tau) = -\mu\sigma(\tau)$. Řešením této rovnice s uvedenou počáteční podmínkou je $\sigma(\tau) = e^{-\mu\tau}$.

Chceme-li znát průměrnou délku života jedince, zajímá nás vlastně průměrný věk, ve kterém jedinci umírají. V čase $t = t_0 + \tau$, kdy stáří jedinců je právě τ, umírá $\mu\sigma(\tau)$ z nich. Zmíněný průměrný věk v době smrti lze tedy vyjádřit jako $\int_0^\infty \tau\mu\sigma(\tau)d\tau$, který vzhledem k uvedené diferenciální rovnici můžeme přepsat ve tvaru $\int_0^\infty -\tau\sigma'(\tau)d\tau$. Užitím integrace per partes pak dostáváme

$$\int_0^\infty -\tau\sigma'(\tau)d\tau = -\left[\tau\sigma(\tau)\right]_0^\infty + \int_0^\infty \sigma(\tau)d\tau = \int_0^\infty e^{-\mu\tau}d\tau = \frac{1}{\mu}\,.$$

To přesně odpovídá předpokladu $(iii)^{**}$ uvedenému na straně 10.

4.2 Důkazy některých použitých tvrzení

Na straně 24 jsme při ověření lipschitzovskosti vektorové funkce $\tilde{g}$ použili jakousi analogii známé věty o střední hodnotě. Tuto analogii nyní zformulujeme a dokážeme jako tvrzení pro m-rozměrnou vektorovou funkci.

Tvrzení 7 (o střední hodnotě pro vektorové funkce)
Nechť $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ *je otevřená konvexní množina,* $f : \Omega \to \mathbb{R}^m$ *je spojitě diferencovatelná vektorová funkce,* $a, b \in \Omega$. *Označme* $\mathbf{D}f(x)$ *Jacobiho matici funkce* f *v bodě* $x \in \Omega$. *Pak platí*

$$f(b) - f(a) = \left(\int_0^1 \mathbf{D}f(a + \xi(b-a)) d\xi \right) (b - a).$$

Pokud navíc existuje $M > 0$ *tak, že* $\forall x \in \overline{ab} : \|\mathbf{D}f(x)\| \le M$, *pak*

$$\|f(b) - f(a)\| \le M \|b - a\|.$$

Důkaz: Položme $h = b - a$ a uvažujme $a + \xi h$, kde $\xi \in [0,1]$, parametrizaci úsečky $\overline{ab}$. Máme $f = (f_1, \ldots, f_m)^{\mathrm{T}}$ a pro každé $i \in \{1, \ldots, m\}$ definujme funkci $g_i : [0,1] \to \mathbb{R}$ předpisem $g_i(\xi) = f_i(a + \xi h)$. Tato funkce je díky předpokladům spojitě diferencovatelná, tudíž můžeme psát

$$f_i(b) - f_i(a) = g_i(1) - g_i(0) = \int_0^1 g_i'(\xi) d\xi = \int_0^1 \left(\sum_{j=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(a + \xi h) h_j \right) d\xi =$$
$$= \sum_{j=1}^n \left(\int_0^1 \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(a + \xi h) d\xi \right) h_j \,.$$

Protože $\int_0^1 \mathbf{D}f(a + \xi h) d\xi$ chápeme jako matici typu $m \times n$ se složkami

$$\int_0^1 \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(a + \xi h) d\xi, \quad i = 1, \ldots, m, \ j = 1, \ldots, n,$$

výše uvedená suma představuje násobení i-tého řádku matice $\int_0^1 \mathbf{D}f(a + \xi h) d\xi$ vektorem h. Celkově tak máme

$$f(b) - f(a) = \left(\int_0^1 \mathbf{D}f(a + \xi h) d\xi \right) h,$$

což jsme chtěli dokázat.

Normu $\|\mathbf{D}f(x)\|$ můžeme chápat jako normu operátoru z $\mathbb{R}^n$ do $\mathbb{R}^m$. Na základě právě dokázaného výsledku a předpokladu uvedeného ve znění věty pak skutečně platí

$$\|f(b) - f(a)\| = \left\| \int_0^1 \mathbf{D}f(a + \xi h) h d\xi \right\| \le \int_0^1 \|\mathbf{D}f(a + \xi h)\| \, \|h\| d\xi \le M \|b - a\|.$$

cbd

Závěr

Výběr tématu této bakalářské práce byl podstatně ovlivněn mým zájmem o matematické modelování, ať už zaměřené na fyziku a techniku, nebo na modely například právě v biologii. Moje prvotní nadšení pro modelování šíření infekčních nemocí však záhy poněkud opadlo. Jakmile jsem se totiž blíže seznámil se zvolenou problematikou, bylo mi jasné, že se nedočkám žádných grafických či numerických výstupů, neboť modely s nehomogenní populací jsou v tomto ohledu záležitostí značně složitou.

Tato práce se odlišuje od ostatních odborných článků zaměřených na matematickou epidemiologii – tedy alespoň od těch, které jsem měl možnost číst – zejména v míře provedení základní analýzy studovaného problému. Na úkor toho však zaostává v šířce, se kterou je možno na celou věc nahlížet. Podařilo se ukázat globální existenci a jednoznačnost řešení jednoho z modelů. Namísto toho bylo možné zaměřit se více na otázky spojené s asymptotickým chováním řešení, popřípadě provést podrobnou analýzu také u druhého modelu. Zahrnutí všech těchto aspektů by však vyžadovalo mnohem více času, prostoru a v neposlední řadě také vědomostí. Někdo by rovněž mohl poukazovat na přílišnou stručnost, se kterou byla uvedena druhá kapitola týkající se základních epidemiologických modelů. Jak ale doufám, čtenář pochopil, že se skutečně jedná pouze o úvod do celé problematiky. Zahrnutím zmíněné kapitoly jsem chtěl pouze předeslat, jak lze modely sestavovat a co u nich můžeme zkoumat.

Ačkoliv se tedy zpočátku projevilo mírné zklamání v důsledku absence konkrétní aplikace na reálná data, jsem se svou prací spokojen, neboť mi poskytla nový pohled na problematiku matematického modelování a pomohla mi osvojit si dovednosti buďto zcela nové, anebo ty získané na přednáškách nejen z matematické analýzy.

Literatura

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

[2] Kalas J., Ráb M.: *Obyčejné diferenciální rovnice*, Masarykova univerzita, Brno, 2001.

[3] Pták V.: *O absolutně konvexním obalu množiny v konečně dimensionálním vektorovém prostoru*, Časopis pro pěstování matematiky, Vol. **83** (1958), No. 3, 343–347.