

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
MATEMATICKO-FYZIKÁLNÍ FAKULTA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

LUCIE STIBOROVÁ

Modelování vlivu genetiky v pojišťovnictví

Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Petr Bohumský

Studijní program: Matematika

Studijní obor: Finanční a pojistná matematika

Děkuji na tomto místě Mgr. Petru Bohumskému za volbu zajímavého tématu, cenné připomínky, odkazy na potřebnou literaturu, ochotu ke konzultacím a pomoc při řešení problémů souvisejících s tvorbou této práce.

Dále děkuji Prof. Macdonaldovi a Dr. Pritchardovi za poskytnutí důležitých informací o použitých vstupních datech.

Upřímné poděkování patří mým rodičům a přátelům, bez jejichž podpory by tato práce nevznikla.

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci napsala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů. Souhlasím se zapůjčováním práce.

V Praze dne 27.3.2006

Lucie Stiborová

Obsah

Úvod	6
1 Teoretický úvod	7
1.1 Markovovy řetězce se spojitým časem	7
1.1.1 Základní vlastnosti	7
1.1.2 Kolmogorovovy diferenciální rovnice	8
1.2 Semimarkovské procesy	9
1.3 Modelování úmrtnosti	9
1.3.1 Délka života	9
1.3.2 Intenzita úmrtnosti	10
1.3.3 Zákony úmrtnosti	10
1.4 Nettozerva pojistného v životním pojištění	11
1.5 Princip ekvivalence	12
2 Genetika a pojišťovnictví	13
2.1 Základní otázky	13
2.2 Spravedlnost v pojištění	14
2.3 Morální hazard	14
2.4 Antiselekce	15
2.5 Pojištěný vs. pojistitel	15
2.6 Dostupnost údajů o genetických faktorech	15
3 Alzheimerova nemoc, genetika a pojištění	16
3.1 Pojmy z genetiky	16
3.2 Pojištění závažných onemocnění	16
3.3 Pojištění dlouhodobé péče	17
3.3.1 Aktivity denního života	17
3.3.2 Porucha kognitivních funkcí	17
3.4 Alzheimerova nemoc a genetika	17
3.4.1 Presenilní forma nemoci	18
3.4.2 Apolipoprotein E	18
4 Aktuárské modely	19
4.1 Model pro monogenní choroby	19
4.2 Pojištění a genetické testování v modelu	20
4.2.1 Diferenciální rovnice spojené s modelem	22
4.2.2 Moratoria a pojistné třídy	23

4.3	Model presenilní formy Alzheimerovy nemoci v životním pojištění	23
5	Model Alzheimerovy nemoci	26
5.1	Charakteristika modelu	26
5.2	Odhady intenzit přechodu nezávislé na genotypech	27
5.2.1	Základní úmrtnostní tabulky	28
5.2.2	Počátek Alzheimerovy nemoci v populaci	28
5.2.3	Doba od počátku nemoci po přijetí do ústavní péče nebo do smrti	29
5.2.4	Úmrtnost osob trpících Alzheimerovou nemocí	32
5.3	Odhady intenzit přechodu závislé na genotypech	35
6	Antiselekce v pojištění dlouhodobé péče	40
6.1	Peněžní tok v modelu Alzheimerovy nemoci	40
6.2	Náklady spojené s Alzheimerovou nemocí v pojištění dlouhodobé péče	41
6.3	Náklady na pojištění dlouhodobé péče závislé na genotypech genu ApoE	42
6.4	Vliv antiselekce na pojištění dlouhodobé péče	46
	Závěr	48
	Literatura	49
	Příloha	51

Název práce: Modelování vlivu genetiky v pojišťovnictví

Autor: Lucie Stiborová

Katedra: Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Petr Bohumský

e-mail vedoucího: petr@bohumsky.cz

Abstrakt: Tato práce se zabývá aplikací spojitých vícestavových markovských modelů pro Alzheimerovu nemoc v pojištění závažných onemocnění, v pojištění dlouhodobé péče a v životním pojištění. Řeší důsledky přístupu pojistitelů ke genetickým informacím žadatele o pojištění, možnost zneužití těchto informací a otázky spravedlnosti v pojištění. Definuje potřebný matematický aparát, základní pojmy z genetiky, charakterizuje Alzheimerovu chorobu a její jednotlivé formy. Popisuje využití modelů při zjišťování nákladů způsobených antiselekcí a vliv Alzheimerovy nemoci v pojištění dlouhodobé péče. Na základě modelu jsou odhadnuty intenzity přechodu mezi jednotlivými stavy, z nichž se dále vychází při odhadu intenzity úmrtnosti pacientů a při určení nákladů v pojištění dlouhodobé péče. Modely zohledňují rozdělení populace do více skupin podle genetického rizika a umožňují tak modelovat riziko antiselektce způsobené nesymetrickými informacemi o výsledcích genetických testů.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, antiselektce, pojištění, stavový model

Title: Modeling the Impact of Genetics on Insurance

Author: Lucie Stiborová

Department: Department of Probability and Mathematical Statistics

Supervisor: Mgr. Petr Bohumský

Supervisor's e-mail address: petr@bohumsky.cz

Abstract: This diploma thesis is devoted to application of continuous time multiple state Markov models in respect to the Alzheimer's disease in critical illness insurance, long-term care insurance and life insurance. It solves the impact of insurer's access to applicant's genetic information, the possibility of misuse of this information and the questions of fairness in insurance. It defines some mathematical methods, basic definitions of genetics, it describes the Alzheimer's disease and its forms. It shows model's using during determining cost of adverse selection and the impact of Alzheimer's disease in long-term care insurance. On the basis of model there are estimated the transition intensities among states. We use this intensities to estimate the mortality of lives with Alzheimer's disease and the cost in long-term care insurance. The models show dividing the population into more risk groups and it is possible to model the risk of adverse selection caused by asymmetric information about genetic test result.

Keywords: Alzheimer's disease, adverse selection, insurance, multiple state model

Úvod

S rozvojem genetických testů založených na DNA se v polovině 20. století rozpoutala diskuse o souvislosti genetiky a pojištění. Motivací mnoha výzkumů se stalo hledání odpovědi na otázku, zda by pojistitelé měli mít přístup ke genetickým informacím žadatele o životní, zdravotní či jiné pojištění.

Tato práce si klade za cíl přiblížit nejdůležitější pojmy týkající se genetiky a pojišťovnictví, popsat jednoduché stavové modely pro životní a zdravotní pojištění, které zohledňují různorodost populace podle genetického rizika, a objasnit vliv antiselekce vznikající v důsledku asymetrie informací na pojistném trhu.

V první kapitole definujeme klíčové matematické pojmy používané v dalším textu. Jedná se o základní vztahy z oblasti Markovových řetězců se spojitým časem čerpané z Prášková, Lachout [18], Kolmogorovy a Thieleho diferenciální rovnice nezbytné pro numerické výpočty (viz Finfrle [3], Gerber [4]) a charakterizovány jsou některé zákony úmrtnosti zmíněné v Cipra [1], Mazurová [14].

Druhá kapitola popisuje otázky, jimiž se zabývají autoři [2] a Macdonald [9], [10], které s sebou přináší rozvoj genetického testování a rostoucí vliv genetiky v pojišťovnictví. Rozebereme pojmy genetická informace, antiselekce a morální hazard. Všimneme si možností zneužití výsledků genetických testů, a to jak ze strany pojistitele, tak ze strany pojištěného.

Ve třetí kapitole nejprve s použitím Nečásek [15] a Zicháček, Jelínek [20] definujeme nezbytné pojmy z oblasti genetiky. Následuje popis pojištění závažných onemocnění a pojištění dlouhodobé péče. Závěr kapitoly patří charakteristice Alzheimerovy nemoci, jejím příčinám a formám, neboť ji aplikujeme v dalších modelech. Zde čerpáme z odborných materiálů autorů [6], [8] a [17].

Ve čtvrté kapitole zavedeme na základě Gui, Macdonald [5] a Macdonald [9] jednoduchý vícestavový model presenilní formy Alzheimerovy nemoci vhodný pro oceňování závažných onemocnění, který následně rozšíříme o uzavření pojištění a genetické testování, abychom mohli zohlednit vliv antiselekce a chování celého pojistného trhu. Uvedeme závěry vyplývající z tohoto modelu, především pak jeho rozšíření pro aplikaci v životním pojištění a nahrazení semimarkovským modelem definovaným v Justová [7].

Pátá kapitola se zabývá spojitým markovským modelem Alzheimerovy nemoci popsaným v Macdonald, Pritchard [11]. Důležitou část tvoří odhady intenzit přechodu nezávislých na genotypech včetně intenzity úmrtnosti pacientů vypočtené pomocí vztahů uvedených v Mandl [13]. Zmíníme se o rizicích Alzheimerovy choroby v závislosti na mnoha faktorech, popíšeme metodu modelující výskyt nemoci pro jednotlivé genotypy.

V poslední kapitole aplikujeme model Alzheimerovy nemoci na pojištění dlouhodobé péče s jednorázově placeným pojistným a odhadneme náklady spojené s touto chorobou, přičemž využijeme vztahy z Mandl [13] a Norberg [16]. Nakonec popíšeme, jak lze u tohoto pojištění modelovat náklady způsobené antiselekcí.

Kapitola 1

Teoretický úvod

1.1 Markovovy řetězce se spojitým časem

1.1.1 Základní vlastnosti

Definice 1. Systém celočíselných náhodných veličin $\{X_t, t \geq 0\}$ definovaných na pravděpodobnostním prostoru (Ω, \mathcal{A}, P) se nazývá *Markovův řetězec se spojitým časem* a spočetnou množinou stavů S , jestliže

$$P(X_t = j \mid X_s = i, X_{t_n} = i_n, \dots, X_{t_1} = i_1) = P(X_t = j \mid X_s = i) \quad (1.1)$$

pro všechna $i, j, i_1, \dots, i_n \in S$ a pro všechna $0 \leq t_1 < t_2 < \dots < t_n < s < t$, pro která $P(X_s = i, X_{t_n} = i_n, \dots, X_{t_1} = i_1) > 0$.

Bez újmy na obecnosti budeme předpokládat, že $S = \{0, 1, \dots\}$. Vztah (1.1) se nazývá *markovská vlastnost*.

Poznámka. *Markovovy řetězce se spojitým časem* (tj. Markovovy procesy s diskrétními stavy a spojitým časem) tvoří důležitou část rozsáhlé třídy náhodných procesů, tzv. *Markovových procesů*.

Definice 2. Necht' $\{X_t, t \geq 0\}$ je Markovův řetězec se spojitým časem a spočetnou množinou stavů S . Podmíněné pravděpodobnosti

$$p_{ij}(s, t) = P(X_t = j \mid X_s = i) \quad (1.2)$$

se nazývají *pravděpodobnosti přechodu* ze stavu i v čase s do stavu j v čase t . Podobně pravděpodobnosti

$$p_j(t) = P(X_t = j), \quad j \in S$$

nazýváme *absolutní pravděpodobnosti v čase t* ,

$$p_j = p_j(0) = P(X_0 = j), \quad j \in S$$

jsou pak *počáteční pravděpodobnosti*. Zřejmě $p_j(t) \geq 0$ pro všechna $j \in S$ a $\sum_{j \in S} p_j(t) = 1$, $t \geq 0$.

Definice 3. Markovův řetězec je *homogenní*, jestliže pravděpodobnosti přechodu

$$p_{ij}(s, s + t)$$

nezávisí na časových okamžicích s a $s + t$, ale jen na jejich rozdílu t . Platí

$$p_{ij}(s, s + t) = p_{ij}(t), \quad s \geq 0, \quad t > 0.$$

Dále budeme vždy předpokládat, že

$$\lim_{h \rightarrow 0_+} p_{ij}(t, t + h) = \delta_{ij} \quad i, j \in S,$$

což spolu s obvykle definovaným předpokladem $p_{ij}(0, 0) = \delta_{ij}$ znamená, že pravděpodobnosti přechodu $p_{ij}(s, t)$ jsou spojitě zprava v bodě 0.

Nyní se budeme zabývat diferencovatelností pravděpodobností přechodu v bodě 0.

Věta 1.1.1. *Pro každé $i \in S$, $t \geq 0$ existuje limita*

$$\lim_{h \rightarrow 0_+} \frac{1 - p_{ii}(t, t + h)}{h} := \mu_i(t) \leq \infty, \quad (1.3)$$

pro každé $i, j \in S$, $i \neq j$, $t \geq 0$ existují limity

$$\lim_{h \rightarrow 0_+} \frac{p_{ij}(t, t + h)}{h} := \mu_{ij}(t) < \infty \quad (1.4)$$

a je-li S konečná, pak pro každé $i \in S$ platí

$$\sum_{j \neq i} \mu_{ij}(t) = \mu_i(t). \quad (1.5)$$

Důkaz. Odkaz na důkaz pro homogenní řetězce je uveden v Prášková, Lachout [18]. \square

Definice 4. Nezáporná čísla $\mu_{ij}(t)$ definovaná ve větě 1.1.1 se nazývají *intenzity přechodu* ze stavu i do stavu j v čase t , nezáporné číslo $\mu_i(t)$ se nazývá *celková intenzita* přechodu ze stavu j v čase t .

1.1.2 Kolmogorovovy diferenciální rovnice

Uvažujme Markovův řetězec se spojitým časem a množinou stavů $S = \{0, 1, \dots\}$. Následující věta udává souvislost intenzit přechodu s derivacemi pravděpodobností přechodu v obecném bodě.

Věta 1.1.2 (Kolmogorovovy prospektivní diferenciální rovnice). *Předpokládejme, že $\mu_i(t) < \infty$ pro všechna $i \in S$ a platí (1.5). Pak pravděpodobnosti přechodu $p_{ij}(s, t)$ jsou diferencovatelné pro všechna $i, j \in S$, $0 \leq s < t$ a platí*

$$p'_{ij}(s, t) = -p_{ij}(s, t)\mu_j(t) + \sum_{k \neq j} p_{ik}(s, t)\mu_{kj}(t) = \sum_{k \in S} p_{ik}(s, t)\mu_{kj}(t). \quad (1.6)$$

Důkaz. Důkaz věty pro homogenní řetězec je uveden v Prášková, Lachout [18]. \square

1.2 Semimarkovské procesy

Trajektorie náhodného procesu $\{X_t, t \geq 0\}$ s konečnou nebo spočetnou množinou stavů I lze popsat pomocí posloupnosti stavů $\{\xi_n, n = 1, 2, \dots\}$, jimiž trajektorie prochází, a posloupnosti dob setrvání ve stavech $\{\tau_n, n = 1, 2, \dots\}$.

Definice 5. Náhodný proces $\{X_t, t \geq 0\}$ s konečnou nebo spočetnou množinou stavů I se nazývá *semimarkovský proces*, je-li $\{\xi_n, n = 1, 2, \dots\}$ homogenní Markovův řetězec a platí-li pro $t_1, \dots, t_n \in [0, \infty)$ a i_1, \dots, i_{n+1} libovolná

$$P(\tau_1 \in t_1, \dots, \tau_n \in t_n \mid \xi_1 = i_1, \dots, \xi_{n+1} = i_{n+1}) = F_{i_1 i_2}(t_1) \cdot \dots \cdot F_{i_n i_{n+1}}(t_n),$$

kde $F_{ik}(t)$, $i, k \in I$ jsou distribuční funkce kladných náhodných veličin.

1.3 Modelování úmrtnosti

Z pojistně-matematického hlediska lze úmrtnost charakterizovat následujícím způsobem:

- figurují zde právě dva stavy označované jako Živý a Zemřelý, přičemž o příslušném stavu každého z pojištěných lze jednoznačně rozhodnout,
- přechod mezi těmito stavy může nastat jen jedním směrem, označovaným úmrtím,
- okamžik úmrtí je náhodný (ale nezvratný) a může být popsán jen s použitím nástrojů pravděpodobnosti.

1.3.1 Délka života

Model úmrtnosti lze založit na spojitě náhodné veličině T_0 , která představuje *délku života* právě narozeného člověka, tj. dobu mezi narozením a úmrtím.

Pravděpodobnostní rozdělení náhodné veličiny se popisuje pomocí distribuční funkce

$$F_0(t) = P(T_0 \leq t) = P(T_0 < t)$$

vzhledem ke spojitosti T_0 .

V pojišťovnictví hrají důležitou roli náhodné veličiny T_x představující (*budoucí*) *délku života* za podmínky, že se jedinec dožil věku x . Distribuční funkci délky života vyjadřuje podmíněná pravděpodobnost

$$\begin{aligned} F_x(t) &= P(T_x \leq t) = P(T_0 \leq x + t \mid T_0 > x) = \\ &= \frac{P(x < T_0 \leq x + t)}{P(T_0 > x)} = \frac{F_0(x + t) - F_0(x)}{1 - F_0(x)}. \end{aligned}$$

V matematice životního pojištění se zavádí následující značení:

- *pravděpodobnost dožití ve věku x* je pravděpodobnost, že jedinec, který je naživu ve věku x , se dožije věku $x + 1$

$$p_x = P(T_x > 1),$$

- pravděpodobnost, že jedinec, který je naživu ve věku x , se dožije věku $x + t$

$${}_t p_x = P(T_x > t). \quad (1.7)$$

Platí vztah

$${}_{s+t} p_x = {}_s p_x {}_t p_{x+s}, \quad (1.8)$$

který má logickou interpretaci: přežití z věku x do věku $x + s + t$ znamená totéž jako přežití z věku x do věku $x + s$ a následné přežití z věku $x + s$ do věku $x + s + t$. (1.8) lze dokázat pomocí podmíněných pravděpodobností

$$P(T_x > s + t) = P(T_x > s)P(T_x > s + t \mid T_x > s) = P(T_x > s)P(T_{x+s} > t).$$

1.3.2 Intenzita úmrtnosti

Jestliže má náhodná veličina T_0 pravděpodobnostní hustotu

$$f_0(t) = \frac{d}{dt} F_0(t) = -\frac{d}{dt} {}_t p_0,$$

pak mají pravděpodobnostní hustotu i náhodné veličiny T_x

$$f_x(t) = \frac{d}{dt} F_x(t) = \frac{d}{dt} \frac{F_0(x+t) - F_0(x)}{1 - F_0(x)} = -\frac{d}{dt} \frac{{}_{x+t} p_0}{{}_x p_0} = -\frac{d}{dt} {}_t p_x.$$

Tudíž lze zavést další veličinu, a to *intenzitu úmrtnosti ve věku x*

$$\mu_x = \frac{f_0(x)}{{}_x p_0} = -\frac{1}{{}_x p_0} \frac{d}{dx} {}_x p_0 = -\frac{d}{dx} \ln({}_x p_0). \quad (1.9)$$

Pomocí intenzity úmrtnosti lze psát

$$f_x(t) = {}_t p_x \mu_{x+t}, \quad (1.10)$$

$${}_t p_x = e^{-\int_0^t \mu_{x+s} ds}. \quad (1.11)$$

1.3.3 Zákony úmrtnosti

Zákony úmrtnosti vznikly kvůli potřebě modelovat lidskou úmrtnost pomocí matematických vzorců (*křivek úmrtnosti*). Jestliže se podaří takové vzorce v daném čase pro danou populaci zkonstruovat včetně odhadu jejich parametrů, můžeme získat mnoho důležitých údajů a provádět nejrůznější operace s praktickými úmrtnostními daty prezentovanými ve formě tzv. úmrtnostních tabulek. Protože to jsou hladké křivky, jejich použití vede k vyrovnávání (vyhlazování) úmrtnostních tabulek.

Při vyrovnávání musí být zachována požadovaná shoda s pozorovanými hodnotami a nelze tímto způsobem odstranit nenáhodné výchyly. Vyrovnané hodnoty leží na křivce, která je grafem funkce závislé na několika parametrech.

Pro rozlišení jednotlivých zákonů úmrtnosti jsou vhodné různé volby intenzit úmrtnosti:

1. *Konstantní intenzita úmrtnosti*

$$\mu_x = \lambda.$$

Tento zákon je evidentně nevhodný pro lidskou populaci, kde se očekává růst intenzity úmrtnosti s věkem.

2. *Gompertzův zákon úmrtnosti*: Gompertz použil exponenciálně rostoucí intenzitu úmrtnosti

$$\mu_x = Bc^x,$$

kde $B > 0$ a $c > 1$ jsou parametry.

3. *Makehamův zákon úmrtnosti*: Makeham zobecnil Gompertzovu intenzitu úmrtnosti do tvaru

$$\mu_x = A + Bc^x,$$

kde $A > 0$, $B > 0$ a $c > 1$ jsou parametry.

Pro lidskou populaci dává Makehamův zákon úmrtnosti ve srovnání s ostatními úmrtnostními křivkami nejlepší výsledky.

1.4 Nettorezerva pojistného v životním pojištění

V této kapitole se omezíme pouze na nettorezervu pojistného ve spojitém modelu. Předpokládejme

- pojistné plnění $c(t)$, $t \geq 0$ vyplácené v okamžiku úmrtí t ,
- pojistné placené spojitě s intenzitou $\Pi(t)$.

Nechť v je diskontní faktor a δ intenzita úročení odpovídající úrokové míře i ,

$$v = \frac{1}{1+i} = e^{-\delta}.$$

Nechť ${}_h p_{x+t}$ je pravděpodobnost definovaná vztahem (1.7) a μ_{x+t+h} intenzita definovaná pomocí (1.9). Pak

$$\int_0^\infty c(t+h)v^h \mu_{x+t+h} {}_h p_{x+t} dh \quad (1.12)$$

je střední současná hodnota budoucího plnění v čase t za podmínky $T_x > t$

a

$$\int_0^\infty \Pi(t+h)v^h {}_h p_{x+t} dh \quad (1.13)$$

střední současná hodnota budoucích splátek pojistného v čase t za podmínky $T_x > t$.

Pro nettorezervu v čase t od počátku pojištění platí

$$V(t) = \int_0^\infty c(t+h)v^h {}_h p_{x+t} \mu_{x+t+h} dh - \int_0^\infty \Pi(t+h)v^h {}_h p_{x+t} dh. \quad (1.14)$$

Vynásobíme-li obě strany (1.14) výrazem $v^t {}_t p_x$ a zavedeme-li substituci $u = t+h$, obdržíme

$$v^t {}_t p_x V(t) = \int_t^\infty c(u)v^u {}_u p_x \mu_{x+u} du - \int_t^\infty \Pi(u)v^u {}_u p_x du.$$

Zderivujeme každou strany podle t , přičemž pro ${}_t p_x$ použijeme vyjádření (1.7), položíme levou stranu rovnu pravé a vydělíme výrazem $v^t {}_t p_x$. Vychází

$$-\delta V(t) - V(t)\mu_{x+t} + V'(t) = -c(t)\mu_{x+t} + \Pi(t),$$

jež se ve tvaru

$$\Pi(t) + \delta V(t) = V'(t) + (c(t) - V(t))\mu_{x+t} \quad (1.15)$$

nazývá *Thieleho diferenciální rovnice*. Z (1.15) plyne, že lze pojistné rozložit na *spořicí složku*

$$\Pi^s(t) = V'(t) - \delta V(t)$$

sloužící ke zvýšení nettorezervy a *rizikovou složku*

$$\Pi^r(t) = (c(t) - V(t))\mu_{x+t}.$$

Rozdíl $c(t) - V(t)$ se nazývá *rizikový kapitál*.

Vztah (1.15) ukazuje, že pojistné spolu s úrokem z nettorezervy slouží ke změně (nárůstu nebo poklesu) nettorezervy a k pokrytí rizikového kapitálu.

1.5 Princip ekvivalence

Základní princip, na němž jsou založeny všechny pojistně-matematické výpočty v životním i neživotním pojištění, vychází z požadavku rovnováhy příjmů a výdajů pojišťovny a nazývá se *princip ekvivalence*.

Při výpočtech musí pojišťovna odhadnout své budoucí příjmy a výdaje a zohlednit přitom

1. *Časové rozložení příjmů a výdajů*. Finanční toky rozložené v čase se vztáhnou diskontováním do jejich *počáteční hodnoty*. V životním pojištění se převážně počítají počáteční hodnoty vždy k okamžiku uzavření pojištění, přičemž se diskontuje s použitím diskontního faktoru

$$v = \frac{1}{1+i}$$

pro zvolenou technickou úrokovou míru i .

2. *Náhodný charakter finančních toků*. Tato komplikace se většinou obchází tak, že se pracuje s *očekávanými hodnotami*, tj. přesněji se středními hodnotami příslušných náhodných veličin.

Pojišťovna tedy oceňuje své budoucí příjmy a výdaje především pomocí jejich *očekávaných počátečních hodnot* (tj. pomocí počátečních hodnot v průměru očekávaných finančních toků). Princip ekvivalence definujeme jako rovnost očekávané počáteční hodnoty pojistného a očekávané počáteční hodnoty pojistného plnění.

Označíme-li u rozdíl mezi počáteční hodnotou pojistného plnění a počáteční hodnotou pojistného, pak lze na tuto náhodnou veličinu pohlížet jako na *ztrátu pojišťovny* a princip ekvivalence je možné zapsat ve tvaru

$$E(u) = 0 \quad (1.16)$$

a dále zobecnit do tvaru

$$E\{L(u)\} = 0,$$

kde $L(\cdot)$ je vhodně zvolená *ztrátová funkce*.

Kapitola 2

Genetika a pojišťovnictví

2.1 Základní otázky

O souvislosti mezi genetikou a pojištěním se začalo hovořit v polovině 20. století v důsledku rozvoje genetických testů založených na DNA, v nichž byl genetický materiál zkoumán přímo, čímž se potvrdila přítomnost či absence mutace. Do té doby se genetické charakteristiky odvozovaly nepřímo zkoumáním fenotypu.

Veškerá pozornost se soustředila na genetické testování. Začalo se uvažovat, jakým způsobem pojistitelé počítají pojistné, jaká používají data, jaké analýzy provádějí a jak spolehlivé jsou jejich postupy.

Zásadním problémem se stala definice termínu genetická informace. Nepochybně se jedná o informaci získanou přímým zkoumáním DNA. Existuje ovšem také mnoho sporných případů. Ženy mají dva chromozomy X, zatímco muži chromozomy X a Y, tudíž pokud známe pohlaví určitého člověka, víme něco o jeho DNA. Selhání ledvin je nemoc způsobená poruchou v genu APKD1 nebo APKD2, ale cysty v obou ledvinách se obvykle odhalí ultrazvukem.

V těchto případech můžeme odvodit genotypy s rozumnou přesností, ale k dispozici jsou rovněž informace naznačující pouze určitou pravděpodobnost daného genotypu. Mutace v genech BRCA1 a BRCA2 prokazují vysoké riziko rakoviny prsu, ale vysvětlují pouze malou část všech případů. Rodinná anamnéza rakoviny prsu naznačuje, že mutace genů BRCA1 a BRCA2 může být přítomna, ale že nemoc vzniká i náhodně. Nabízí se otázka, zda se jedná o výsledky genetické informace.

Rapidní rozvoj v genetice doprovázely obavy týkající se budoucího vlivu testů na bázi DNA na pojišťovnictví. Projekt mapování lidského genomu pokročil mnohem rychleji, než se očekávalo.

Testy DNA mohou potvrdit podezření na konkrétní genovou mutaci. Když však neexistuje účinná léčba, pozbývá taková znalost smyslu. Veřejnost se obává možného využití a zneužití genetických informací pojišťovnami a zaměstnavateli.

Genetická informace je odlišná od většiny jiných typů lékařských informací, protože genetický kód může být pokládán za podstatu jedince, ačkoliv k osobní identitě přispívá mnoho dalších faktorů.

S pojišťovnictvím přímo souvisí všeobecně uznávané a hluboce zakořeněné nebezpečí, že znalost genetického kódu může učinit jedince nepojistitelným, což povede k vytvoření

méněcenné genetické skupiny. Stejně alarmující je opačný případ lidí s obzvláště pozitivní genovou charakteristikou, kterým se nabídne mnohem výhodnější pojištění než ostatním.

Na druhou stranu se pojistitelé obávají finančních a praktických důsledků rostoucího počtu lidí, kteří vědí z genetického testu, že jsou nositeli mutace zvyšující náchylnost k nemoci, jež vede k předčasné smrti nebo plnění z pojištění, zejména když výsledky takových testů nejsou k dispozici pojišťovnám (tzv. asymetrie informace). Na základě takové znalosti pak lidé uzavřou pojištění, které by jinak nechtěli.

2.2 Spravedlnost v pojištění

Sociální pojištění funguje na principu solidarity a rovnosti. Jednotlivci přispívají částkou, která není explicitně spojena s jejich aktuální úrovní rizika. Podle pojistných matematiků by každá osoba měla platit pojistné úměrné její aktuální úrovni rizika.

Klasifikace pojištěných do různých rizikových skupin představuje určitou formu diskriminace, která je však považována za akceptovatelnou. Přestože vznikly různé antidiskriminační kodexy a dohody, existují výjimky - diskriminace se považuje za přípustnou, pokud je podložena adekvátní aktuárou nebo statistickou informací. Evropská unie vydala Direktivu o rovném zacházení s muži a ženami v přístupu ke službám. Pokud pojišťovna neprokáže, že pohlaví je důležitým faktorem pro určování pojistného, je povinna používat jednotné úmrtnostní tabulky pro muže i ženy. Jako další příklad lze uvést klasifikaci kuřák/nekuřák, dnes používanou téměř samozřejmě, která nebyla před třiceti lety vůbec akceptovatelná.

Na druhou stranu je nesprávné brát v úvahu určité osobní charakteristiky při výpočtu pojistného, protože jdou často mimo naši kontrolu. Například je nespravedlivé penalizovat jedince kvůli dědičné genetické informaci vyšším pojistným, jelikož nemůže své geny změnit. Podobný argument by se mohl možná aplikovat i na klasifikaci podle věku a pohlaví, které jsou nicméně po mnoho let pokládány za nejdůležitější hodnotící faktor, ačkoliv diskriminaci podle věku považují mnozí za neakceptovatelnou. Existují navíc nemoci nesouvisějící s genetickou informací, které rovněž jdou mimo osobní kontrolu, například vysoký krevní tlak, a jsou zohledňované při stanovení výše pojistného.

Některé informace, z aktuárského hlediska relevantní, se v procesu klasifikace rizik nepoužívají. Například znalost rasy prozradí mnohé o nemocnosti či úmrtnosti, ale silné antidiskriminační normy zakazují pojistitelům při stanovení pojistného rasu zohledňovat.

2.3 Morální hazard

Skutečnost, že jedinec uzavře pojistnou smlouvu, může změnit jeho chování ve směru, který vede k získání co nejvyššího pojistného plnění. Morální hazard nastává v situaci, kdy pojištěný nepreferuje jednoznačně zábrannou činnost před vznikem škody (nemusí se přitom jednat o pojistný podvod).

Jiná forma morálního hazardu vzniká, když pojistník odmítne poskytnout nebo uvede neúplné či mylné informace při uzavření pojistné smlouvy. Zvýšené náklady vzniklé tímto pojišťovně obvykle nesou ostatní pojistníci. Pokrok v genetickém testování může morální hazard zvýšit. Jestliže jedinec disponuje informacemi o svých genetických rizicích, ale není povinen je uvést při uzavření pojistné smlouvy, vystavuje se pojistitel vyššímu než očekávanému počtu škod.

2.4 Antiselekce

Antiselekce je důsledkem asymetrické informace na trhu, kdy se kupující a prodávající shodnou na ceně založené na znalostech každého z nich. Když má jedna strana relevantní informace, které druhá postrádá, může získat výhodu a uplatnit proti druhé straně antiselekci.

Pojistitelé by měli mít právo svobodně zjišťovat tolik informací, kolik potřebují. Toto se bere jako nutná podmínka pro fungování soukromého pojistného trhu. Pakliže jich má dostatek a může rozdělit lidi do více úrovní rizika, není účtování různého pojistného právo, ale povinnost.

Antiselekce je znakem jakéhokoliv pojistného trhu, se kterým se při výpočtu sazeb pojistného implicitně počítá. Avšak významné změny v oblasti antiselekce mohou způsobit neočekávané změny ve zkušenostech pojišťoven.

2.5 Pojištěný vs. pojistitel

Některé informace mohou být velmi silným signálem, že pojištění může být dobrý nápad. Jestliže člověk ví, že mu zbývá měsíc života, a uzavře pojištění s pojistnou částkou sto tisíc korun v případě smrti, za které zaplatí první pojistné ve výši např. sto korun, znamená to pro oprávněnou osobu obrovský výnos a pro pojišťovnu vážné riziko, jestliže nemá k dispozici úplné informace. Tento příklad ilustruje extrémní situaci, s níž pojišťovny počítají a zavádějí např. v pojištění závažných onemocnění čekací doby, nicméně ukazuje na problémy související s asymetrií informací.

Vzniká zde riziko, že rostoucí pojistné odradí více lidí, kteří nepatří do vyšší rizikové skupiny, od sjednání pojištění, tudíž se zvýší podíl rizikovějších pojištěných, což musí vést k dalšímu růstu pojistného.

Genetická informace sice ovlivňuje pojistné riziko, má však silný osobní a emocionální charakter, na rozdíl od věku nebo výšky. Tato skutečnost vede k všeobecnému veřejnému názoru, že pojistitelé nemají mít přístup ke genetickým informacím.

2.6 Dostupnost údajů o genetických faktorech

Genetické faktory, které se mohou objevit v aktuárských modelech, jsou především intenzita vypuknutí choroby, intenzita přežití a četnost mutací.

Pojistní matematici nemohou tyto veličiny odhadovat z dat pojištěných osob, neboť potřebné informace nejsou k dispozici. Některé choroby se vyskytují vzácně, na základě znalosti rodinné anamnézy je pojištěno málo jedinců a v budoucnu navíc nemusí být povoleno zveřejňovat genetický status. Všechny otázky tedy musí zodpovědět genetická epidemiologie.

Z lékařského hlediska je rozdíl v intenzitách úmrtnosti $\mu_x = 0,001$ a $\mu_x = 0,0015$ zanedbatelný, v pojistné matematice však znamená navýšení pojistného o 50%. Další problém představují grafy nebo tabulky uváděné v lékařské literatuře, které nejsou pro aktuary dostatečně přesné.

Kapitola 3

Alzheimerova nemoc, genetika a pojištění

3.1 Pojmy z genetiky

Genetika je nauka o dědičnosti a proměnlivosti. Dědičnost znamená, že se potomci podobají svým rodičům více než jiným jedincům. Proměnlivost je způsobena jak vlivem vnějšího prostředí, tak rozdíly v dědičných vlastnostech daného organismu.

Geny jsou jednotky informace, které řídí dědičné vlastnosti. Soubor genů buňky či organismu se označuje jako *genotyp*. Často se pod pojmem genotyp rozumí sestava pouze těch genů, které sledujeme.

Fenotyp vzniká spolupůsobením genotypu a vnějšího prostředí a jeho prostřednictvím poznáváme uplatnění či projev genů. Některé znaky jsou ovlivňovány vnějším prostředím málo či vůbec (např. krevní skupina), jiné značně (tělesná hmotnost).

Gen se může vyskytnout v populaci v různých formách - *alelách*. V tělesné buňce lidského organismu je každý gen zastoupen dvěma alelami, z nichž jedna pochází od muže, druhá od ženy. Pohlavní buňky nesou po jedné alele. Jsou-li obě alely daného genu stejné, označujeme jejich soustavu jako *homozygotní*, jsou-li rozdílné, jde o *heterozygotní* soustavu alel.

Pojmem *mutace* se označují neusměrněné náhodné změny genotypu. U všech organismů je mutační změna velmi vzácnou událostí. Četnost mutací lze však až několikařádově zvýšit působením fyzikálních či chemických faktorů zvaných *mutageny*.

Penetrance genu je pravděpodobnost, s jakou se varianta genu projeví ve fenotypu. Vysokou penetranci vykazují geny špatně ovlivnitelné prostředím.

3.2 Pojištění závažných onemocnění

Tento produkt se sjednává spíše jako připojištění k životnímu pojištění než jako hlavní pojištění. Pojistník platí pojistné, dokud nenastane pojistná událost. Pojistnou událostí se rozumí onemocnění chorobou, která musí být přesně specifikovaná v pojistných podmínkách. Pojistitel vyplatí pojistné plnění a pojištění zaniká.

Pojišťovna obvykle používá tzv. *dobu přežití* jako ochranné opatření, což je smluvně stanovená doba od diagnózy (většinou 28 dní). Teprve po jejím uplynutí vzniká nárok na pojistné plnění. Po sjednání připojištění následuje *čekací doba*. Dojde-li při ní k pojistné

události, pojistitel neplní a připojištění se odsjednává. Toto období trvá zpravidla šest měsíců a zavádí se ve snaze zmírnit antiselekcí.

Jako motivace pojištění závažných onemocnění se uvádí možnost kvalitní léčby a nadstandardního ošetření, finanční zabezpečení rodiny jako kompenzace ztráty výdělku, pozitivní vliv na psychický stav pojištěného vyloučením materiálních starostí apod.

Mezi nejčastější závažná onemocnění patří infarkt myokardu, mozková mrtvice, rakovina, totální selhání ledvin, AIDS, Alzheimerova nemoc a další.

3.3 Pojištění dlouhodobé péče

Pojištění dlouhodobé péče je pojištění pro případ neschopnosti vykonávat základní životní aktivity. Spočívá ve výplatě sjednaných částek, a to jednorázově či ve formě doživotního důchodu.

Nároky na plnění vznikají ze dvou důvodů, buď selháním daného počtu základních aktivit nebo dosažením určité úrovně poruchy kognitivních funkcí, pokud vyústí v potřebu nepřetržité péče nebo dohledu.

V dalším textu budeme brát v úvahu pouze případ, kdy zdravá osoba zaplatí jednorázové pojistné a očekává výplatu dávek v případě vzniku nároku. Variantu placení běžného pojistného neuvažujeme. Pojistitel tedy poskytuje pravidelné dávky na krytí nákladů na péči, buď domácí nebo ústavní, do stanovené maximální roční výše. Obvykle existuje limit roční pojistné částky, kterou si může pojištěný zvolit, neboť náklady na rozumnou péči mají své hranice.

3.3.1 Aktivity denního života

Typický soubor základních životních aktivit, používaný Asociací britských pojistitelů, tvoří mytí, oblékání, osobní hygiena, stravování a pohyblivost. K vyplácení dávek dochází po selhání daného počtu aktivit, nejčastěji tří nebo čtyř. Při selhání menšího počtu se někdy poskytují redukováné dávky.

Neschopnost vykonávat tyto činnosti nemusí být trvalá, některé studie ukazují vysokou míru uzdravení.

3.3.2 Porucha kognitivních funkcí

Porucha vyšších mozkových funkcí zahrnuje určité stadium Alzheimerovy nemoci, která tvoří zdaleka nejvíce případů, a jiné formy mentálních poruch, zejména vaskulárního původu (např. vznikající po mrtvici). Přestože je Alzheimerova nemoc nejběžnější, lze ji velmi obtížně, s výjimkou provedení pitvy, s jistotou diagnostikovat.

3.4 Alzheimerova nemoc a genetika

Demencemi nazýváme choroby, které postihují zejména paměť, intelekt a jiné vyšší mozkové funkce. Mohou se projevit již v dětství, jejich výskyt však výrazně stoupá s věkem. Existují tři stádia demence - mírná, středně těžká a těžká.

Alzheimerova choroba, kterou na počátku 20. století objevil německý lékař Alois Alzheimer, tvoří více než polovinu všech demencí a představuje přibližně pátou nejčastější příčinu

úmrtí. Nemocí trpí přibližně pět procent populace starší 65 let, ve vyšším věku je výskyt ještě častější. Pokud se příznaky choroby objeví před touto věkovou hranicí, hovoříme o formě *presenilní*, tj. s časným začátkem. Onemocnění osob mladších 50 let je však nepravděpodobné.

Alzheimerova nemoc počíná zvolna a nenápadně, takže je často zaměňována s běžnými problémy spojenými se stárnutím. Postupně však dochází k výraznějším poruchám paměti a prostorové orientace. Na přechodnou dobu se někdy vyskytují deprese, úzkosti či potíže se spánkem. Mezi další příznaky patří nejrůznější bludy, zrakové halucinace a iluze.

Průběh nemoci charakterizuje celá řada změn v mozkové oblasti. Dochází k zániku mozkových buněk, zejména těch, které hraje důležitou roli pro funkci paměti. Průběh lze bohužel v současnosti pouze zpomalit, nikoliv však zcela zastavit.

Příčiny Alzheimerovy nemoci nejsou doposud přesně známy. Jde o multifaktoriální chorobu, na jejímž vzniku se podílejí jak genetické, tak negenetické faktory. Nelze jednoznačně říci, že by Alzheimerova choroba byla dědičná. Její výskyt v nejbližším příbuzenstvu je považován za rizikový faktor, avšak podle výsledků výzkumů jde pouze u 15 - 20 % všech pacientů o záležitost dědičnou. 70 - 80 % případů tvoří sporadická forma nemoci, tzn. s absencí rodinné anamnézy.

V obou skupinách bývá zjišťována přítomnost mutace genu pro apolipoprotein E. Nachází se poměrně často, asi u 25 - 40 % nemocných, ale také asi u 12% zdravých osob. Rozdíly mezi dědičným a sporadickým typem nemoci nejsou příliš jasné, přestože dědičný se vyznačuje dřívějším počátkem a rapidnějším průběhem.

3.4.1 Presenilní forma nemoci

Presenilní forma se řadí mezi autozomálně dominantní onemocnění, tedy vznikající již při přítomnosti mutace na jednom ze dvou párových chromozomů. Vyskytuje se vzácně, tvoří asi 5 - 10 % všech případů choroby.

Mutace byly nalezeny na genu pro amyloidní prekurzorový protein (APP) a genech pro proteiny presenilin-1 (PSEN-1) a presenilin-2 (PSEN-2). APP a PSEN-1 odpovídají po řadě za 10 - 15 % a 20 - 70 % případů. Oba se vyznačují vysokou penetrancí, tudíž absence časně formy nemoci ve věku šedesáti let mezi potvrzenými nosiči genu je spíše výjimkou. Mutace PSEN-2 se vyskytují zřídka. Věky vypuknutí nemoci se tedy velice různí.

3.4.2 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) je glykoprotein, který se podílí na udržování spojů mezi neurony, aktivuje procesy spojené se stárnutím a mechanickým poškozením, funguje jako regulátor růstu a diferenciaci buněk a má řadu dalších funkcí.

U člověka existují tři formy ApoE, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$, které jsou produktem tří nezávislých alel. Forma $\epsilon 4$ prokazatelně zvyšuje riziko choroby, ale míra takového rizika není známa. Naproti tomu $\epsilon 2$ zřejmě proti chorobě poskytuje určitou ochranu.

Jelikož každá somatická buňka obsahuje dvě kopie každého genu, existuje šest možných ApoE genotypů: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ a $\epsilon 4/\epsilon 4$. Genotyp $\epsilon 4/\epsilon 4$ má za následek značně zvýšené riziko vzniku nemoci, na druhou stranu je poměrně vzácný (po $\epsilon 2/\epsilon 2$ nejméně frekventovaný). Ženy s genotypem $\epsilon 3/\epsilon 4$ nebo $\epsilon 2/\epsilon 4$ jsou vystaveny významně vyššímu riziku.

Kapitola 4

Aktuárské modely

4.1 Model pro monogenní choroby

Genetické choroby vztahující se k pojištění spadají do dvou skupin:

1. Monogenní choroby jsou způsobeny mutací v právě jednom genu, neschopném provádět svou hlavní funkci.
2. Polygenní choroby vycházejí z kombinací odchylek (polymorfismů) v mnoha genech společně s prostředím a životním stylem. Polymorfismy v jednotlivých genech neprokazují nutně velký nárůst rizika, mohou být v populaci poměrně běžné, tudíž lze velmi obtížně měřit jejich podíl na vzniku nemoci.

Uvažujeme-li dále první případ, lze rozdělit populaci do malého počtu skupin:

- (a) osoby, v jejichž rodině se nemoc nikdy nevyskytla, tedy téměř 100% nejsou nosiči mutace,
- (b) osoby s rizikem onemocnění vlivem rodinné anamnézy, ve skutečnosti nemají mutaci,
- (c) osoby s rizikem onemocnění, s mutací.

Členy skupiny (b) a (c) mohou odlišit právě genetické testy. Diskrétní charakter rozdělení celé populace se dobře hodí k užití vícestavového modelu.

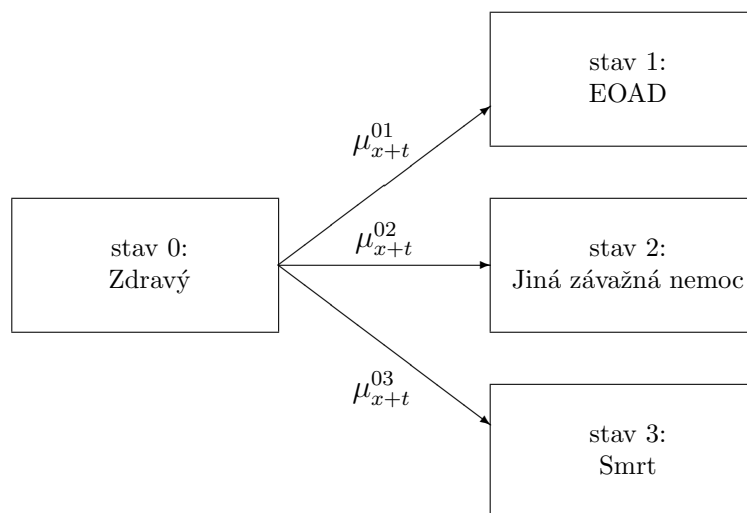
Základním nástrojem pro práci s vícestavovými modely jsou systémy lineárních obyčejných diferenciálních rovnic, jež lze řešit numericky, a to Kolmogorovovy perspektivní rovnice pro pravděpodobnosti přechodu (1.6) a Thieleho rovnice pro budoucí rezervy (1.15). Řešením Thieleho rovnic s vhodnou volbou výše pojistného a dávek pojistného plnění můžeme určit jak očekávané ztráty s vlivem a bez vlivu antiselekce, tak nárůst nákladů vznikající vlivem antiselekce, který se promítne zvýšením pojistného.

Každý model by měl být početně jednoduchý, musí se proto opatrně zacházet s pojistným. Pokud jeho výše závisí na věku sjednání pojištění, pak možnou variantou je účtování pojistného ve výši intenzity výskytu pojistné události násobené příslušnou pojistnou částkou.

V části 3.2 jsme charakterizovali pojištění závažných onemocnění. Obrázek 4.1 znázorňuje markovský model presenilní formy Alzheimerovy nemoci a tohoto pojištění s diskrétními

stavy a spojitým časem vhodný k oceňování závažných onemocnění pro osobu nesoucí mutaci spojenou s chorobou. Předpokládáme, že nárok na pojistné plnění vzniká ihned po vypuknutí nemoci. Zdravá osoba může přejít do těchto stavů:

1. Vypuknutí nemoci; následuje plnění z pojištění závažných onemocnění,
2. Jiné závažné onemocnění; opět následuje plnění,
3. Smrt.



Obrázek 4.1: Model pro presenilní formu Alzheimerovy nemoci (EOAD) a pojištění závažných onemocnění.

4.2 Pojištění a genetické testování v modelu

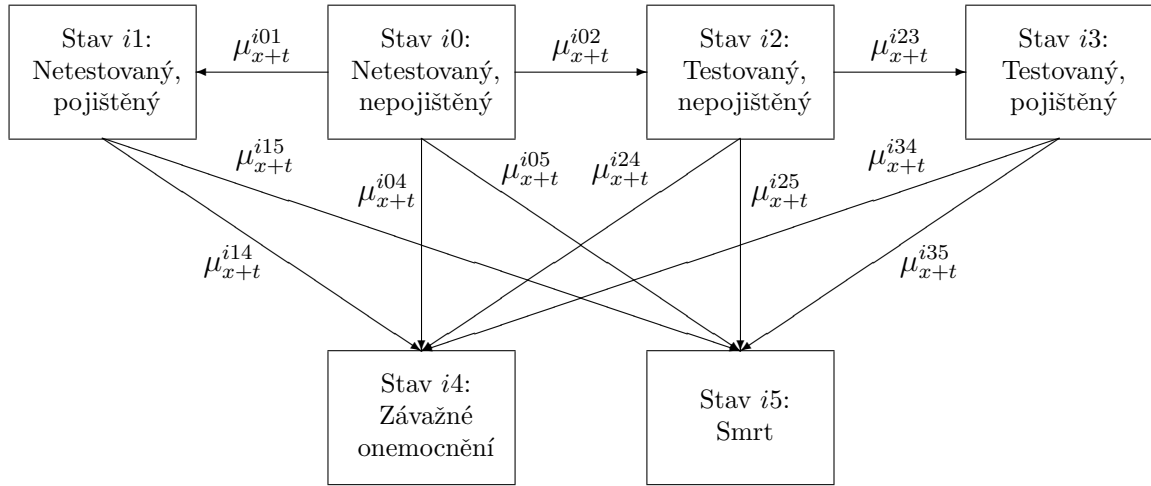
Chceme-li odpovědět na otázky týkající se kolektivu, musíme rozšířit model o uzavření pojištění. Abychom mohli měřit vliv antiselekce, potřebujeme rozlišit jednotlivé subpopulace charakterizované určitým genetickým rizikem. Relativní náklady na antiselekcii totiž závisí na rovnováze mezi osobami s možností přístupu k určitým informacím a jejich využitím a většinou ostatních, kteří tuto možnost nemají.

Obrázek 4.2 představuje nejjednodušší markovský model presenilní formy Alzheimerovy nemoci pro osobu v i -té populaci zahrnující sjednání pojištění závažných onemocnění a genetické testování. Model reprezentuje všechny relevantní události na trhu pojištění závažných onemocnění, nejde již o jednotlivé pojistné smlouvy jako na obrázku 4.1, nýbrž o celý pojistný trh.

Jelikož patří časná forma Alzheimerovy nemoci mezi autozomálně dominantní choroby, můžeme celou populaci rozdělit do tří skupin podle absence či přítomnosti mutace genu PSEN-1 a rodinné anamnézy choroby:

- (a) osoby bez rodinné anamnézy, bez rizika ($i = 1$),

- $i = 1$: Bez rizika
- $i = 2$: S rizikem, bez mutace PSEN-1
- $i = 3$: S rizikem, s mutací PSEN-1



Obrázek 4.2: Markovův model zahrnující pojištění závažných onemocnění, genetické testování a rodinnou anamnézu presenilní formy Alzheimerovy nemoci pro osobu v i -té podskupině.

- (b) osoby s rodinnou anamnézou, tedy s rizikem, ale ne nosiči mutace ($i = 2$),
- (c) nosiči mutace, s rizikem ($i = 3$).

Členové i -té subpopulace začínají ve stavu $i0$ - nemají ani sjednané pojištění ani nepodstoupili genetický test. Následuje jeden z těchto životních běhů:

- (a) přechod do stavu $i1$ sjednáním pojištění a následně buď do stavu $i4$ po vypuknutí závažného onemocnění nebo do stavu $i5$ při úmrtí,
- (b) přechod do stavu $i2$ podstoupením genetického testu, poté
 - (i) buď do stavu $i4$ při onemocnění nebo do stavu $i5$ při úmrtí,
 - (ii) nebo do stavu $i3$, pokud dojde k uzavření pojistné smlouvy. Následuje opět přechod do stavu $i4$ následkem závažného onemocnění či do stavu $i5$ při úmrtí.

Tento model zachycuje mnoho podstatných znaků:

- (a) Velikost pojistného trhu ovlivňuje intenzita sjednávání pojištění, která může záviset na věku.
- (b) Intenzita provádění genetických testů může být nulová (mezi lidmi bez rizika), malá (lidé s rizikem neléčitelné nemoci) až vysoká (při zavedení screeningu v celé populaci).
- (c) Osoby s nepříznivým výsledkem testu mají tendenci uzavřít pojistnou smlouvu s větší pravděpodobností nebo s větším rozsahem pojistného plnění.

- (d) Každý stav modelu lze přiřadit vhodné třídě pojištění závislé na rozsahu informací, které je pojistitel oprávněn použít; pro každou třídu pak může být účtováno jiné pojistné.
- (e) Model lze snadno rozšířit, vezmeme-li v úvahu mutace v různých genech nebo jiné události, např. storno pojištění.
- (f) Nemoci, které mají ještě jiné příčiny než jen mutace v malém počtu genů, vyžadují mírně odlišný přístup. Například rakovina prsu spojená s BRCA1 a BRCA2 tvoří pouhých pět procent z celkového počtu případů. S velkou pravděpodobností tedy existuje rodinná anamnéza bez přítomnosti jakékoliv mutace. Za předpokladu jasné definice rodinné anamnézy by ji bylo možné reprezentovat přidáním dalšího stavu do modelu.
- (g) Variace modelu jsou použitelné i pro jiné druhy pojištění, například pro životní pojištění. K jeho modelování však potřebujeme nejen intenzity vypuknutí choroby jako u pojištění závažných onemocnění, ale i intenzity přežití po vypuknutí, které často závisí na věku i na délce trvání nemoci. Tato skutečnost ovšem vede k nutnosti použít semimarkovský model.
- (h) Jedná-li se o léčitelnou nemoc, lze do modelu zahrnout také volbu léčby a její výsledek (např. dialýza nebo transplantace ledvin v případě onemocnění). Ve skutečnosti můžeme považovat jednoduchý model se stavy Zdravý, Počátek choroby a Smrt za adekvátní pouze pro v současné době nevléčitelné choroby.
- (i) Antiselekce je reprezentována
- mírou sjednání pojištění na základě rodinné anamnézy, avšak před otestováním,
 - mírou sjednání pojištění po obdržení nežádoucího výsledku testu,
 - množstvím uzavřených pojistných smluv.

4.2.1 Diferenciální rovnice spojené s modelem

Známe-li věk pojištěného a informaci, zda je či není nosičem mutace PSEN-1, jsme schopni pomocí Thieleho diferenciálních rovnic (1.15) vypočítat střední současnou hodnotu

- (a) dávky placené při přechodu do libovolného stavu v modelu,
- (b) pojistného placeného spojitě, pokud je jedinec pojištěn.

Nechť p_i je podíl osob v i -té populaci při narození. Pravděpodobnost ${}_t p_x^{ijk}$, že jedinec ve stavu ij ve věku x bude ve stavu ik ve věku $x + t$, vypočteme řešením Kolmogorových prospektivních rovnic

$$\frac{d}{dt} {}_t p_x^{ijk} = \sum_{l \neq k} {}_t p_x^{ijl} \mu_{x+t}^{ilk} - \sum_{l \neq k} {}_t p_x^{ijk} \mu_{x+t}^{ikl} \quad (4.1)$$

s počáteční podmínkou ${}_0 p_0^{ijk} = p_i$ pro $j = k = 0$, nula jinak; μ_x^{ijk} je intenzita přechodu ze stavu j do stavu k v modelu na obrázku 4.2.

Sazbu pojistného je nutné počítat v každé třídě zvlášť. Předpokládejme existenci W pojistných tříd označených A_1, \dots, A_W , každá z nich je souborem pojištěných stavů (kromě

stavů Závažné onemocnění a Smrt). Sazba pojistného ρ_x^w na jednotku pojistné částky ve věku x v pojistné třídě A_w se pak definuje jako vážený průměr intenzit přechodu ze stavů v A_w do stavu závažné onemocnění, přičemž neuvažujeme antiselekcí,

$$\rho_x^w = \frac{\sum_{ij \in A_w} p_i \cdot {}_x p_0^{i0j} \mu_x^{ij4}}{\sum_{ij \in A_w} p_i \cdot {}_x p_0^{i0j}}. \quad (4.2)$$

Pojistné placené ve věku $x + t$ až $x + t + dt$ je rovno očekávaným nákladům na krytí škod za období dt . Je tedy pouze funkcí současného věku (v Markovově modelu) a pokud splňuje princip ekvivalence, odstraňuje problém závislosti výše pojistného na věku sjednání pojištění.

S těmito sazbami pojistného lze pomocí Thieleho diferenciálních rovnic rekurzivně vypočítat matematickou rezervu pojistného za podmínky její nulové hodnoty ve všech stavech na konci pojištění. Jestliže stav ij patří do třídy A_w , pak

$$\frac{d}{dt} {}_t V_x^{ij} = \delta_t {}_t V_x^{ij} + \rho_{x+t}^w - \sum_{k \neq j} \mu_{x+t}^{ijk} \left(b_{x+t}^{ijk} + {}_t V_x^{ik} - {}_t V_x^{ij} \right), \quad (4.3)$$

kde b_{x+t}^{ijk} je dávka vyplácená při přechodu ze stavu ij do stavu ik a δ_t je úroková intenzita v čase t .

Vypočteme-li střední současnou hodnotu (EPV) ztráty v tomto pojistném trhu (diskontované dávky snižené o přijaté pojistné) s vlivem a bez vlivu antiselekcí, (neuvažujeme-li antiselekcí, měla by ztráta vycházet nulová), a spočteme-li rovněž střední současnou hodnotu celkového pojistného placeného v tomto trhu za přítomnosti antiselekcí, pak

$$\frac{\text{EPV}[\text{ztráta s antiselekcí}] - \text{EPV}[\text{ztráta bez antiselekcí}]}{\text{EPV}[\text{pojistné s antiselekcí}]} \quad (4.4)$$

je podíl, při němž by mělo celkové pojistné vzrůst, aby pokrylo náklady na antiselekcí.

4.2.2 Moratoria a pojistné třídy

Existují tři formy moratorií na užití genetických informací, jejichž důsledky se sledují:

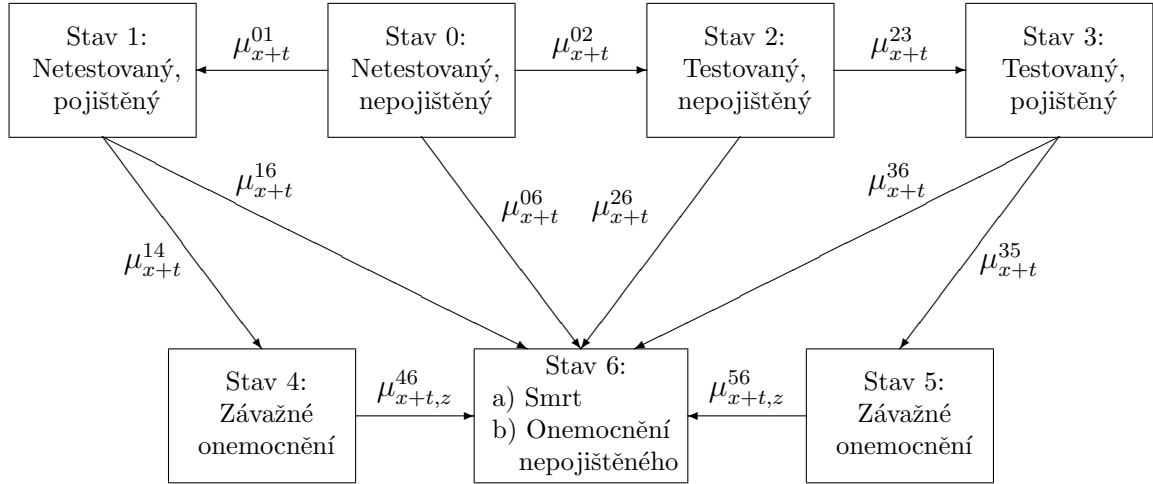
- (a) moratorium na všechny výsledky genetických testů,
- (b) moratorium pouze na nepříznivé výsledky,
- (c) moratorium na všechny výsledky včetně rodinné anamnézy.

Některá moratoria se teoreticky vztahují na všechny výsledky, ale v praxi bývá poskytnuta standardní sazba pojistného těm, kteří na základě testu prokážou, že nejsou nosiči mutace. Proto se uvažují formy (a) a (b).

4.3 Model presenilní formy Alzheimerovy nemoci v životním pojištění

V části 4.2 jsme zmínili možnost aplikace modelu z obrázku 4.1 v životním pojištění. K tomu ovšem potřebujeme znát nejen intenzity vypuknutí nemoci jako u pojištění závažných

onemocnění, ale i intenzity úmrtnosti po vypuknutí, které často závisí jak na věku tak na délce trvání choroby. Z tohoto důvodu musíme nahradit markovský model použitý v předchozí části semimarkovským modelem.



Obrázek 4.3: Semimarkovský model zahrnující sjednání životního pojištění a genetické testování; z označuje uplynulou dobu od vypuknutí nemoci.

Stejně jako u předchozích modelů můžeme celkovou populaci rozdělit do několika skupin. Pro jednoduchost ale uvažujme pouze jednu skupinu. Z modelu na obrázku 4.3 plynou následující skutečnosti:

- (a) Máme zde dva stavy reprezentující propuknutí nemoci v době trvání pojištění, 4 a 5, neboť pojistná částka může záviset na znalosti výsledku genetického testu. Testování jedinci, u nichž se nezjistí přítomnost mutace, by platili nižší pojistné. Důležitou roli hraje také antiselekce mezi nosiči mutace, která se projevuje zejména při přechodu ze stavu 2 do stavu 3, kdy se jedinec na základě výsledku testu rozhoduje, zda si pojištění sjedná či nikoliv.
- (b) Přechody ze stavů 4 a 5 mohou záviset jak na věku, tak na délce trvání nemoci. Definujme nejprve pravděpodobnost přechodu do těchto stavů: pro $j \neq 4, 5, k = 4, 5$

$${}_{z,t}P_x^{jk} = P[\text{do stavu } k, \text{ doba } z \text{ ve věku } x+t \mid \text{ve stavu } j \text{ ve věku } x] \quad (4.5)$$

a dále pravděpodobnost přežití po vstupu do těchto stavů: pro $k = 4, 5$

$${}_tP_{x,z}^{kk} = P[\text{ve stavu } k, \text{ ve věku } x+t \mid \text{ve stavu } k, \text{ doba } z \text{ ve věku } x]. \quad (4.6)$$

- (c) Počátek choroby u nepojištěné osoby je reprezentován přechodem do absorbního stavu 6, Smrt nebo Onemocnění nepojištěného, neboť další sledování života nepojištěných, stejně jako přidání dalšího absorbního stavu je nerelevantní.

Podle principu ekvivalence by se výše pojistného splatného ve věku $x + t$ na jednotku pojistné částky v dané pojistné třídě měla rovnat váženému průměru intenzit přechodu z pojištěných stavů v této třídě do stavu Smrt, pokud neuvažujeme antiselekcí.

Nechť A_w a A_w^E jsou množiny pojištěných stavů ve w -té pojistné třídě, obsahující po řadě stavy bez a s nemocí. Pak je sazba pojistného

$$\rho_{x+t}^w = \frac{\sum_{j \in A_w} {}_t p_x^{0j} \mu_{x+t}^{j6} + \sum_{j \in A_w^E} \int_0^t {}_{z,t} p_x^{0j} \mu_{x+t+z,z}^{j6} dz}{\sum_{j \in A_w} {}_t p_x^{0j} + \sum_{j \in A_w^E} \int_0^t {}_{z,t} p_x^{0j} dz}. \quad (4.7)$$

Integrály z předchozí rovnice lze vypočítat například použitím

$${}_{z,t} p_x^{04} = {}_{t-z} p_x^{01} \mu_{x+t-z}^{14} {}_z p_{x+t-z,0}^{44} = {}_{t-z} p_x^{01} \mu_{x+t-z}^{14} e^{-\int_0^z \mu_{x+t-z+r,r}^{46} dr} \quad (4.8)$$

pro stav 4 a analogicky pro stav 5.

Tíhleho diferenciální rovnice pro další výpočty však již nelze aplikovat, neboť jsme nepoužili Markovův model. Jak jsme zmínili na počátku této části, bylo by možné model z obrázku 4.3 rozšířit na tři subpopulace podobně jako na obrázku 4.2 a uvažovat i stejná moratoria jako v části 4.2.2.

Kapitola 5

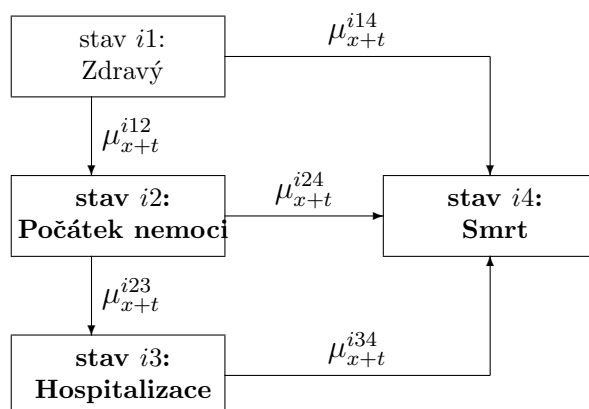
Model Alzheimerovy nemoci

5.1 Charakteristika modelu

V části 3.4 jsme charakterizovali Alzheimerovu nemoc po stránce genetické, její příčiny, průběh a různé formy. V následujícím textu se zaměříme pouze na chorobu s počátkem ve starším věku (neuvažujeme presenilní formu).

Užijeme spojitý vícestavový markovský model uvedený na obrázku 5.1. Každý genotyp se reprezentuje takovýmto modelem, s odlišnými intenzitami přechodu představujícími různá genetická rizika. Věk na počátku (např. při sjednání pojištění) označme x , dobu od počátku t .

Pro jisté účely by bylo žádoucí modelovat počátek nároku z pojištění dlouhodobé péče. O této skutečnosti však nejsou k dispozici žádná data, většinou se zkoumá doba přijetí do ústavní péče. Ačkoliv se tyto dvě události nemusí shodovat, je to nejlepší možné přiblížení.



Obrázek 5.1: Jednoduchý model Alzheimerovy nemoci v i -té z M skupin, každá reprezentuje jiný genotyp genu ApoE.

Zavedme následující značení:

1. Populaci rozdělíme do M podskupin, ozn. $i = 1, 2, \dots, M$. Bereme-li v úvahu celou populaci, pak $M = 1$. Genotypy $\epsilon 2/\epsilon 2$ a $\epsilon 2/\epsilon 3$ sloučíme do jedné skupiny, neboť

$\epsilon/2$ se vyskytuje velmi zřídka. Ostatní genotypy nechť tvoří každý jednu skupinu. Dostáváme tedy $M = 5$.

2. Každá podskupina je reprezentována jiným modelem, jako na obrázku 5.1.
3. Jedinci vstupují do modelu ve věku x , vždy do počátečního stavu i .
4. Pokud $M > 1$, pak intenzitu přechodu mezi stavy j a k v i -té podskupině označíme μ_{x+t}^{ijk} . Pro $M = 1$ index i vynecháváme.

Pro jednoduchost budeme dále ignorovat genotypy, nechť tedy $M = 1$. Předpokládejme počátek v čase 0, konec v čase n a existenci konečného počtu vzájemně se vylučujících stavů $S = \{1, 2, \dots, N\}$, 1 nechť je počáteční stav v čase 0.

Pak je život jedince reprezentován spojitým markovským procesem s množinou stavů S . Intenzity přechodu μ_x^{jk} , $j \neq k$, $j, k \in S$ předpokládejme že existují pro všechna $x \in (0, n)$ a platí:

1. Pravděpodobnost přechodu ze stavu j do stavu k ve věku x v malém časovém intervalu δt je $p_{xx+\delta t}^{jk} = \mu_x^{jk} \delta t + o(\delta t)$.
2. Pravděpodobnost dvou nebo více přechodů za čas δt je $o(\delta t)$.
3. Intenzity přechodu závisí pouze na současném stavu a čase, nikoliv na minulosti, tedy markovský předpoklad.

5.2 Odhady intenzit přechodu nezávislé na genotypch

V této kapitole odhadneme intenzity přechodu pro tyto události: počátek Alzheimerovy nemoci, přijetí do ústavní péče, smrt. Odhady se provádí na základě výsledků publikovaných v lékařské a epidemiologické literatuře, neboť původní data nejsou bohužel téměř nikdy k dispozici. Tyto výsledky lze často obtížně použít v aktuárních modelech kvůli příliš širokým věkovým skupinám, které se navíc v jednotlivých výzkumech liší. Někdy bývají uvedeny pouze grafy.

Existují dva rozdílné přístupy pro odhady intenzit přechodu:

1. Výběrové studie, založené na vzorcích obecné populace; poskytují nejspolehlivější odhady rizika, ale jsou časově i finančně náročné.
2. Případové studie zkoumající pouze postižené osoby; díky tomu často vychází mnohem větší riziko, než ve skutečnosti je. Avšak téměř všechny studie jsou tohoto typu.

Současné znalosti o většině genetických chorob pocházejí z případových studií, což platí i o Alzheimerově nemoci a genu ApoE. Odhady založené na výběrových studiích se sice rovněž provádějí, ale zatím se berou jako potenciál do budoucna.

5.2.1 Základní úmrtnostní tabulky

Na základě úmrtnostních tabulek pro muže a ženy stanovili Macdonald a Pritchard [11] obecnou úroveň úmrtnosti. Pro vhodnější použití v modelu byly tabulky vyhlazeny Gompertzovou křivkou pro věk 65 - 120 let:

$${}^{AM80}\mu_{x+t} = 9,4116 \cdot 10^{-5} e^{0,084554(x+t)}, \quad (5.1)$$

$${}^{AF80}\mu_{x+t} = 2,5934 \cdot 10^{-5} e^{0,093605(x+t)}. \quad (5.2)$$

Pokusy s použitím těchto tabulek ukázaly, že Gompertzova aproximace je užitečná v numerických výpočtech. Pro účely pojišťovnictví by se mělo přihlížet k pravděpodobnému budoucímu zlepšení v oblasti úmrtnosti.

5.2.2 Počátek Alzheimerovy nemoci v populaci

Epidemiologické studie zabývající se Alzheimerovou nemocí hovoří o mírách výskytu, což jsou přesně odhady potřebné pro stanovení intenzit přechodu.

V literatuře panuje obecná shoda, co se tvaru intenzity μ_{x+t}^{AD} (tj. incidence nemoci) ve věkovém intervalu 60 - 85 let týče. Ve věku 60 - 64 dosahuje velmi malých hodnot (0 až 0,002) a prudce roste s věkem, přibližně dvojnásobně každých pět let. Macdonald a Pritchard [11] uvádějí klinické studie, jimiž ukazují, že přes aplikování komplexnějších modelů dává Gompertzova křivka nejlepší přiblížení.

Na základě výzkumů zahrnujících 13 evropských studií byla odhadnuta intenzita μ_{x+t}^{AD} , bodové odhady provedeny pro pětileté věkové skupiny od 65 do 95 let a nepředpokládá se a priori žádný tvar μ_{x+t}^{AD} .

V grafu na obrázku (5.2) je zobrazena intenzita

$$\mu_{x+t}^{AD} = 1,31275 \cdot 10^{-7} e^{0,145961(x+t)} \quad (5.3)$$

vyhlazená pomocí Gompertzovy křivky v závislosti na věku, v intervalu 60 - 100 let, přičemž je třeba brát v úvahu, že data týkající se osob starších devadesáti let nebývají příliš k dispozici, z čehož plyne nejistý trend.

Obrázek 5.2: Incidence Alzheimerovy nemoci.

Některé studie prokázaly stejné riziko nemoci pro muže i ženy, případně vyšší riziko u nejstarších žen. Hodnoty intenzit

$$\begin{aligned} \text{male } \mu_{x+t}^{AD} &= 1,60976 \cdot 10^{-7} e^{0,137301(x+t)}, \\ \text{female } \mu_{x+t}^{AD} &= 8,50561 \cdot 10^{-9} e^{0,172430(x+t)} \end{aligned}$$

se od sebe významně neliší, tudíž budeme v dalším textu užívat společnou hodnotu μ_{x+t}^{AD} ze vztahu (5.3).

5.2.3 Doba od počátku nemoci po přijetí do ústavní péče nebo do smrti

Dostupná data bohužel nedovolují analyzovat μ_{x+t}^{i23} , μ_{x+t}^{i24} a μ_{x+t}^{i34} z modelu na obrázku 5.1 podle genotypu, tudíž budeme v dalším vynechávat index i . Nechť μ_{x+t}^{23} označuje míru hospitalizace a μ_{x+t}^{24} míru úmrtnosti pacienta před hospitalizací.

Některé klinické studie uvádějí čas vstupu jedince do výzkumu namísto počátku nemoci, neboť ten obvykle není přesně sledován. Někteří pacienti umírají ještě před přijetím do péče, jelikož však důsledky Alzheimerovy nemoci nebývají náhlé, je hodnota μ_{x+t}^{24} relativně nízká. Tabulka 5.1 shrnuje dostupná data z několika klinických studií.

Klinická studie	Věk na počátku nemoci	Vstupní věk	Počet let do hospitalizace	Podíl zemřelých před hospitalizací
1	-	71,4	-	7,1%
2	-	72,0	-	13,1%
3	75,1	-	4,3	15,0%
4	-	79,4	2,5	10,0%

Tabulka 5.1: Průměrná doba od vypuknutí Alzheimerovy nemoci do hospitalizace.

Definujme následující veličiny:

$$\begin{aligned}
 I_j(t) &= \begin{cases} 1 & \text{pro osobu ve stavu } j \text{ v čase } t \\ 0 & \text{jinak} \end{cases} \\
 dN_{jk}(t) &= \begin{cases} 1 & \text{při přechodu ze stavu } j \text{ do stavu } k \text{ v čase } t \\ 0 & \text{jinak} \end{cases} \\
 N_{jk}(T) &= \int_0^T dN_{jk}(t) = \text{počet přechodů ze stavu } j \text{ do stavu } k \text{ za dobu } T.
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

Nechť p_{xy}^{ij} je pravděpodobnost, že osoba ve stavu i ve věku x bude ve věku y ve stavu j . Pak

$$E\left[x + \int_x^\omega I_1(t) dt \mid N_{23}(\omega - x) = 1, I_1(x) = 1\right] = x + \frac{\int_x^\omega (t - x) \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^\omega \mu_s^{23} p_{ts}^{22} ds \right) dt}{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^\omega \mu_s^{23} p_{ts}^{22} ds \right) dt} \tag{5.5}$$

určuje průměrný věk počátku nemoci za podmínky, že dojde nakonec k hospitalizaci,

$$E\left[\int_x^\omega I_2(t) dt \mid N_{23}(\omega - x) = 1, I_1(x) = 1\right] = \frac{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^\omega (s - t) \mu_s^{23} p_{ts}^{22} ds \right) dt}{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^\omega \mu_s^{23} p_{ts}^{22} ds \right) dt} \tag{5.6}$$

udává průměrný čas od počátku nemoci po přijetí do péče

a

$$P[N_{24}(\omega - x) = 1 \mid N_{12}(\omega - x) = 1, I_1(x) = 1] = \frac{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^\omega \mu_s^{24} p_{ts}^{22} ds \right) dt}{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} dt} \tag{5.7}$$

vyjadřuje pravděpodobnost, že pacient zemře před hospitalizací.

Vysvětlení vztahu (5.5):

Podmínka $I_1(x) = 1$ na levé straně znamená, že osoba vstupuje do modelu ve věku x v čase 0 do stavu 1 - Zdravý. Toto je základní předpoklad modelu uvedený výše.

Chceme odhadnout průměrný věk počátku choroby za podmínky, že nemocný bude nakonec hospitalizován, tedy přejde právě jednou ze stavu 2 do stavu 3 za dobu $\omega - x$ let, což je vyjádřeno vztahem $N_{23}(\omega - x) = 1$. (Přechod zpět do stavu 2 je irelevantní).

Konečně integrál $\int_x^\omega I_1(t)dt$ udává dobu strávenou ve stavu Zdravý a $x + \int_x^\omega I_1(t)dt$ pak věk na počátku nemoci.

Na pravé straně čitatel zlomku znamená, že osoba byla zdravá po dobu $t - x$ let s pravděpodobností setrvání v tomto stavu p_{xt}^{11} . Následně onemocněla a s intenzitou μ_t^{12} přešla ve věku t do stavu 2, kde setrvala po čas $s - t$ s pravděpodobností p_{ts}^{22} . Poté byla hospitalizována s intenzitou přechodu μ_s^{23} .

Obě podmínky z levé strany rovnosti jsou zapsány ve jmenovateli zlomku napravo. Meze integrálů se určí snadno: jedinec může onemocnět kdykoliv od počátku až do věku ω , který jsme stanovili jako horní mez, zatímco hospitalizován může být až po propuknutí nemoci, opět až do věku ω .

Platnost zbývajících dvou rovností se odvodí analogicky. Horní věková hranice ω se bere 120 let.

Položíme-li předchozí tři vztahy rovny jejich odhadnutým hodnotám z tabulky 5.1, dostáváme tři rovnice řešitelné pro nejvýše tři neznámé parametry. Macdonald a Pritchard [11] použili klinickou studii číslo tři. Po dosažení těchto hodnot a zjednodušení má soustava tvar

$$\begin{aligned} 0 &= \int_x^{120} (t - 75, 1) \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \int_t^{120} p_{ts}^{22} ds dt, \\ 0 &= \int_x^{120} \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \int_t^{120} (s - t - 4, 3) p_{ts}^{22} ds dt, \\ 0 &= \int_x^{120} \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^{120} \mu_s^{24} p_{ts}^{22} ds - 0, 15 \right) dt. \end{aligned} \tag{5.8}$$

Zvolíme následující parametrizaci:

1. $\mu_{x+t}^{12} = A + \mu_{x+t}^{AD}$, kde μ_{x+t}^{AD} je dáno vztahem (5.3). Tato Makehamova křivka upravuje výskyt choroby tak, aby se průměrný věk jejího vypuknutí v modelu shodoval s tím, který vychází z dat (pro pacienty přijaté do péče).
2. $\mu_{x+t}^{23} = D$. Data svědčí o konstantní intenzitě.
3. $\mu_{x+t}^{24} = P\mu_{x+t}^{14}$. Míra úmrtnosti pacienta s Alzheimerovou chorobou před hospitalizací je částí celkové úmrtnosti.
4. μ_{x+t}^{14} , základní úmrtnost je rovna hodnotě $^{AM80}\mu_{x+t}$ ze vztahu (5.1), tedy

$$\mu_{x+t}^{14} = 9,4116 \cdot 10^{-5} e^{0,084554(x+t)}.$$

Hodnoty D a P nezávisí přímo na μ_{x+t}^{14} .

Na základě obrázku 5.1 můžeme sestavit matici intenzit přechodu

$$\begin{pmatrix} -(\mu_{x+t}^{12} + \mu_{x+t}^{14}) & \mu_{x+t}^{12} & 0 & \mu_{x+t}^{14} \\ 0 & -(\mu_{x+t}^{23} + \mu_{x+t}^{24}) & \mu_{x+t}^{23} & \mu_{x+t}^{24} \\ 0 & 0 & -\mu_{x+t}^{34} & \mu_{x+t}^{34} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.9)$$

Pro pravděpodobnosti nepřetržitého setrvání ve stavu 1 ve věku od x do t a ve stavu 2 ve věku od t do s platí po řadě

$$p_{xt}^{11} = e^{-\int_0^{t-x} (\mu_{x+u}^{12} + \mu_{x+u}^{14}) du}, \quad (5.10)$$

$$p_{ts}^{22} = e^{-\int_0^{s-t} (\mu_{t+u}^{23} + \mu_{t+u}^{24}) du}. \quad (5.11)$$

Použijeme-li výše uvedenou parametrizaci a dosadíme-li do soustavy (5.8) vztahy pro pravděpodobnosti setrvání, dostáváme tři rovnice

$$\begin{aligned} 0 &= \int_x^{120} (t - 75, 1) (A + \mu_t^{AD}) e^{-\int_0^{t-x} (A + \mu_{x+u}^{AD} + \mu_{x+u}^{14}) du} \int_t^{120} e^{-\int_0^{s-t} (D + P\mu_{t+u}^{14}) du} ds dt, \\ 0 &= \int_x^{120} (A + \mu_t^{AD}) e^{-\int_0^{t-x} (A + \mu_{x+u}^{AD} + \mu_{x+u}^{14}) du} \int_t^{120} (s - t - 4, 3) e^{-\int_0^{s-t} (D + P\mu_{t+u}^{14}) du} ds dt, \\ 0 &= \int_x^{120} (A + \mu_t^{AD}) e^{-\int_0^{t-x} (A + \mu_{x+u}^{AD} + \mu_{x+u}^{14}) du} \left(\int_t^{120} P\mu_s^{14} e^{-\int_0^{s-t} (D + P\mu_{t+u}^{14}) du} ds - 0, 15 \right) dt, \end{aligned} \quad (5.12)$$

ovšem pro čtyři neznámé: A , D , P a vstupní věk x , jehož hodnota není v tabulce 5.1 pro třetí studii uvedena. K vyřešení soustavy je však tato znalost nutná.

Z konzultace s Prof. Macdonaldem a Dr. Pritchardem vyplynulo, že průměrný vstupní věk pro tuto klinickou studii volili z intervalu 65 - 70 let, neboť bodové odhady intenzity μ_{x+t}^{AD} byly stanoveny pro pětileté věkové skupiny od 65 do 95 let. Blíže však vstupní věk nespécifikovali.

x	A	D	P
62,5	0,01129367	0,18959602	0,32025669
65,0	0,02025004	0,18895457	0,33501828
67,5	0,04187733	0,18808742	0,35260621
70,0	0,10094394	0,18708143	0,37123613
?	0,02025038	0,18895779	0,33502488

Tabulka 5.2: Hodnoty parametrů A , D , P v závislosti na vstupním věku x , poslední řádek obsahuje hodnoty z Macdonald a Pritchard [11].

Výpočet provedeme pro vstupní věky 62,5, 65, 67,5 a 70 let. Zdrojový text výpočtu je uveden v příloze.

Výsledky získané numerickým řešením soustavy (5.12) tří rovnic o třech neznámých A , D , P shrnuje tabulka 5.2. Poslední řádek ukazuje pro srovnání výsledky z Macdonald a Pritchard [11], které jsou téměř shodné s vypočtenými hodnotami pro vstupní věk 65 let.

Makehamův parametr A je použitý pro úpravu výskytu choroby tak, aby se průměrný věk na počátku nemoci v modelu shodoval s tím, který vychází z dat. Parametr slouží ke zlepšení odhadu ostatních veličin, neboť přežití pacientů úzce souvisí s jejich věkem v době vypuknutí nemoci.

S ohledem na malou část pacientů, kteří zemřou před přijetím do ústavní péče, jsou hodnoty veličiny P reprezentující 32 - 37% celkové úmrtnosti podle očekávání.

Obrázek 5.3 znázorňuje grafická řešení jednotlivých rovnic soustavy (5.12) s parametry A , D , P , které odpovídají vstupnímu věku $x = 65$ let. Poslední graf, zobrazený pro větší přehlednost bez souřadnicových os, ukazuje detail společného průsečíku v bodě $x = 65$.

grafické řešení 1. rovnice:

grafické řešení 2. rovnice:

grafické řešení 3. rovnice:

společný průsečík $x = 65$:

Obrázek 5.3: Grafické řešení jednotlivých rovnic soustavy (5.12).

Pro $D = 0,188955$ a $P = 0,335018$ vychází

- míra hospitalizace $\mu_{x+t}^{23} = 0,188955$,
- míra úmrtnosti pacientů před hospitalizací $\mu_{x+t}^{24} = 3,153 \cdot 10^{-5} e^{0,084554(x+t)}$.

5.2.4 Úmrtnost osob trpících Alzheimerovou nemocí

Mnoho klinických studií prokázalo, že lidé s Alzheimerovou nemocí trpí vyšší úmrtností než ostatní populace. Je přitom potřeba brát v úvahu mnoho faktorů, jež mohou mít vliv na úmrtnost:

1. Velikost nárůstu úmrtnosti pacientů. Některé výzkumy odhadují relativní riziko smrti pacientů přibližně 1,5 násobně vyšší než u zdravých osob. Jiné naopak naznačují malý vliv nemoci na úmrtnost.
2. Věk v době vypuknutí nemoci. Je zřejmé, že úmrtnost pacientů závisí na jejich věku, a pokud věk na počátku nemoci ovlivňuje přežití, pak pouze mírně, a týká se spíše mladšího věku. Z hlediska modelu na obrázku 5.1 odtud vyplývá, že úmrtnost ve stavu 3 je možné modelovat přičtením Makehamova parametru k obecné míře úmrtnosti. Ta závisí na věku, a parametr tak s přibývajícím věkem ztrácí na významu.

3. Doba trvání nemoci. Zde se, možná překvapivě, dospívá k závěru, že úmrtnost není spojena s dobou trvání nemoci. Tedy pacienti, u nichž se projevují symptomy nemoci delší dobu, nevykazují vyšší míru úmrtnosti než pacienti stejného věku s kratší dobou projevu symptomů. Z hlediska modelu to znamená, že úmrtnost osob ve stavech 2 a 3 nezávisí na době strávené v těchto stavech, a tedy lze použít markovský model.
4. Pohlaví pacienta. Podle většiny výzkumů lze nalezené rozdíly v úmrtnosti nemocných vysvětlit obecnou mírou úmrtnosti, která je vyšší pro ženy. Proto se dále v modelech uvažují pouze běžné diference v úmrtnosti mezi oběma pohlavími.

Nerozlišujeme-li genotypy, můžeme při použití značení z předchozí části psát průměrný věk na počátku nemoci vztahem

$$E \left[x + \int_x^\omega I_1(t) dt \mid N_{12}(\omega - x) = 1, I_1(x) = 1 \right] = x + \frac{\int_x^\omega (t - x) \mu_t^{12} p_{xt}^{11} dt}{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} dt} \quad (5.13)$$

a průměrnou dobu života v nemoci pomocí

$$E \left[\int_x^\omega I_2(t) + I_3(t) dt \mid N_{12}(\omega - x) = 1, I_1(x) = 1 \right] = \frac{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left(\int_t^\omega (s - t) (\mu_s^{23} + \mu_s^{24}) p_{ts}^{22} ds + \int_t^\omega \mu_s^{23} p_{ts}^{22} \left(\int_s^\omega (r - s) \mu_r^{34} p_{sr}^{33} dr \right) ds \right) dt}{\int_x^\omega \mu_t^{12} p_{xt}^{11} dt}. \quad (5.14)$$

Vztah (5.13) můžeme vysvětlit analogicky jako (5.6), v tomto případě však už nepožadujeme, aby byl nakonec pacient hospitalizován. Proto má (5.13) jednodušší tvar a podmínka $N_{23}(\omega - x)$ se změní na $N_{12}(\omega - x)$, tedy zdravý jedinec musí právě jednou přejít ze stavu 1 do stavu 2 za dobu $\omega - x$ let.

Vysvětlení vztahu (5.14) je také jednoduché. Na levé straně $\int_x^\omega I_2(t) + I_3(t) dt$ udává celkovou dobu strávenou ve stavech 2 a 3, tedy v nemoci. Podmínky zůstávají stejné jako u (5.13). Na pravé straně první integrál v čitateli znamená, že osoba ve věku x , zdravá po dobu $t - x$ let onemocní a přejde s intenzitou μ_t^{12} do stavu 2, kde setrvá po dobu $s - t$ let. Pak je buď hospitalizována a s intenzitou μ_s^{23} přechází do stavu 3, nebo zemře ještě před hospitalizací.

Druhý integrál v čitateli se týká pacienta, který byl $s - t$ let nemocný, a ve věku s dochází k hospitalizaci. Ta trvá $r - s$ let, pak pacient umírá. Ve jmenovateli zlomku jsou opět pouze přepsány podmínky z levé strany.

Pro další výpočty uijeme hodnoty ze stejné klinické studie jako v předchozí části 5.2.3, v níž se uvádí průměrný věk na počátku nemoci 75,1 let a průměrná doba přežití 8,11 let.

Položíme-li předchozí dva vztahy rovny těmto hodnotám, dostáváme dvě rovnice řešitelné pro nejvýše dva neznámé parametry. Horní věková hranice ω nechť je 120 let. Po dosazení a zjednodušení má soustava tvar

$$\begin{aligned} 0 &= \int_x^{120} (t - 75, 1) \mu_t^{12} p_{xt}^{11} dt, \\ 0 &= \int_x^{120} \mu_t^{12} p_{xt}^{11} \left\{ \int_t^{120} p_{ts}^{22} \left[(s - t) (\mu_s^{23} + \mu_s^{24}) + \mu_s^{23} \int_s^{120} (r - s) \mu_r^{34} p_{sr}^{33} dr \right] ds \right\} dt - \\ &\quad - 8, 11 \int_x^{120} \mu_t^{12} p_{xt}^{11} dt. \end{aligned} \quad (5.15)$$

Zvolíme následující parametrizaci:

1. $\mu_{x+t}^{12} = A + \mu_{x+t}^{AD}$, kde μ_{x+t}^{AD} je dáno vztahem (5.3). Tato Makehamova křivka opět pouze upravuje výskyt nemoci tak, aby vycházela stejná hodnota průměrného věku vypuknutí nemoci v modelu i v datech (pro pacienty přijaté do péče).
2. $\mu_{x+t}^{34} = K + {}^{AM80}\mu_{x+t}$, kde ${}^{AM80}\mu_{x+t}$ je definováno pomocí (5.1). Parametr K ukazuje, o kolik je úmrtnost hospitalizovaných pacientů vyšší než obecná úmrtnost.
3. $\mu_{x+t}^{23} = D$, kde D je hodnota z tabulky 5.2 odpovídající vstupnímu věku $x = 65$ let.
4. $\mu_{x+t}^{24} = P\mu_{x+t}^{14}$, kde P je hodnota z tabulky 5.2 rovněž pro vstupní věk $x = 65$ let.
5. $\mu_{x+t}^{14} = {}^{AM80}\mu_{x+t}$.

Kromě již zmíněných vztahů pro pravděpodobnosti setrvání ve stavech 1 a 2 (5.10) a (5.11) platí na základě matice intenzit (5.9) pro pravděpodobnost setrvání ve stavu 3 analogicky

$$p_{sr}^{33} = e^{-\int_0^{r-s} \mu_{s+u}^{34} du}. \quad (5.16)$$

Po dosazení těchto pravděpodobností a výše definované parametrizace je soustava (5.15) ve tvaru

$$\begin{aligned} & \int_x^{120} (t - 75, 1) (A + \mu_t^{AD}) e^{-\int_0^{t-x} (A + \mu_{x+u}^{AD} + \mu_{x+u}^{14}) du} = 0, \\ & \int_x^{120} (A + \mu_t^{AD}) e^{-\int_0^{t-x} (A + \mu_{x+u}^{AD} + \mu_{x+u}^{14}) du} \left\{ \int_t^{120} e^{-\int_0^{s-t} (D + P\mu_{t+u}^{14}) du} [(s - t) (D + P\mu_s^{14}) + \right. \\ & \left. + D \int_s^{120} (r - s) (K + \mu_r^{14}) e^{-\int_0^{r-s} P\mu_{s+u}^{14} du} dr] ds \right\} dt = \\ & = 8, 11 \int_x^{120} (A + \mu_t^{AD}) e^{-\int_0^{t-x} (A + \mu_{x+u}^{AD} + \mu_{x+u}^{14}) du} dt. \end{aligned} \quad (5.17)$$

Uvažujeme-li vstupní věk $x = 65$ let, obsahuje první rovnice pouze neznámou A . Numerickým řešením za použití programu Mathematica vychází hodnota

$$A - > 0.0259626,$$

kteřou dosadíme do druhé rovnice. Tuto řešíme vzhledem k neznámé K a dostáváme

$$K - > 0.133456.$$

Zdrojový text výpočtu je opět uveden v příloze. Nyní již známe i míru úmrtnosti pacientů v ústavní péči

$$\mu_{x+t}^{34} = 0, 133456 + 9, 4116 \cdot 10^{-5} e^{0,084554(x+t)}.$$

Grafy intenzit jsou na obrázku 5.4. Tabulka 5.3 obsahuje pro zajímavost výsledky dalších klinických studií a tabulka 5.4 shrnuje vypočtené parametry, které lze dosadit do obecného tvaru pro intenzity přechodu

$$\mu_{x+t}^{ij} = P + QRe^{S(x+t)}.$$

Studie	Věk na počátku nemoci	Doba přežití	Odhad K
1	73,3	8,1	0,15829
2	75,6	7,2	0,21056
3	75,1	8,1	0,13345
4	80,4	6,2	0,26420

Tabulka 5.3: Průměrná doba přežití pacientů s Alzheimerovou nemocí.

$$\begin{array}{ccc}
 \mu_{x+t}^{14} & & \mu_{x+t}^{24} \\
 \\
 \mu_{x+t}^{34} & & \text{Celkem (včetně } \mu_{x+t}^{23} \text{)}
 \end{array}$$

Obrázek 5.4: Grafy intenzit přechodu pro interval 60 až 120 let.

Intenzita přechodu	Hodnoty parametrů					
	P	Q	R ($\times 10^{-5}$)		S ($\times 10^{-2}$)	
			muži	ženy	muži	ženy
μ_{x+t}^{24}	0	0,335018	9,4116	2,5934	8,4554	9,3605
μ_{x+t}^{23}	0,188955	0	0	0	0	0
μ_{x+t}^{34}	0,133456	1,00	9,4116	2,5934	8,4554	9,3605

Tabulka 5.4: Souhrn intenzit přechodu pro model Alzheimerovy nemoci se základní mírou úmrtnosti (5.1) pro muže a (5.2) pro ženy.

5.3 Odhady intenzit přechodu závislé na genotypech

V části 3.4 jsme uvedli, že přítomnost alely $\epsilon 4$ z ApoE genu svědčí o predispozici k onemocnění Alzheimerovou chorobou. Výzkumy ukazují, že genotyp $\epsilon 3/\epsilon 4$ je poměrně častý, zatímco $\epsilon 2/\epsilon 4$ a $\epsilon 4/\epsilon 4$ se vyskytují vzácně.

Macdonald a Pritchard [11] se odkazují na analýzu Farrer (1997), která kombinuje výsledky ze čtyřiceti klinických studií. Protože je to nejobsáhlejší dostupná klinická studie, rozdělená podle etnických skupin, pohlaví a použitých metod výzkumu, obsahuje tabulka 5.5 odhady četností genotypů pocházející právě odtud.

V heterogenní populaci bývá často vhodné definovat intenzity v každé subpopulaci jako násobek (ne nutně konstantní) zvolené základní intenzity, buď jedné subpopulace nebo celkové populace.

Podobně, jestliže p_1 a p_2 jsou pravděpodobnosti nějaké události v populacích 1 a 2, pak poměrné riziko v populaci 2 vzhledem k 1 je p_2/p_1 . Související veličinou je procento

Genotyp	$\epsilon 2 / \epsilon 2$	$\epsilon 2 / \epsilon 3$	$\epsilon 2 / \epsilon 4$	$\epsilon 3 / \epsilon 3$	$\epsilon 3 / \epsilon 4$	$\epsilon 4 / \epsilon 4$
Četnost	0,008	0,127	0,026	0,609	0,213	0,018

Tabulka 5.5: Odhady četností genotypů pocházející z Farrerovy analýzy.

pravděpodobnosti

$$\frac{p_2(1 - p_1)}{p_1(1 - p_2)}$$

představující pro malé intenzity dobrou aproximaci poměrného rizika.

Uvedeme závěry z několika genetických studií zaměřených na odhady procenta pravděpodobnosti Alzheimerovy nemoci. Referenční populaci tvoří genotyp $\epsilon 3 / \epsilon 3$, případně genotypy neobsahující alelu $\epsilon 4$. Odhady procenta pravděpodobnosti pro $\epsilon 3 / \epsilon 4$ (vzhledem k $\epsilon 3 / \epsilon 3$) se pohybují mezi 1,8% a 3,7%, pro $\epsilon 4 / \epsilon 4$ mezi 6,2% a 30,7%. Tento rozptyl lze vysvětlit jednak odlišnými výzkumy v různých zemích, jednak rozdíly v diagnostice Alzheimerovy nemoci, věkové struktuře jednotlivých vzorků populace apod. Následují nejdůležitější závěry:

1. Riziko choroby spojené s alelou $\epsilon 4$ genu ApoE se v jednotlivých zemích liší.
2. Propojení ApoE a nemoci závisí na etnické skupině, konkrétně v černé rase žádná závislost objevena nebyla.
3. Přítomnost jedné či dvou alel $\epsilon 4$ se s nemocí významně spojuje; homozygoty vykazují vyšší riziko vypuknutí než heterozygoty.

Významnou roli pro účely modelování hraje genetické riziko Alzheimerovy nemoci v různém věku. Macdonald a Pritchard [11] se odkazují na výzkumy prováděné na základě hospitalizace pacientů nebo pitvy, jež používají jako referenční subpopulaci určenou genotypem $\epsilon 3 / \epsilon 3$. Hodnoty uvedené v tabulce 5.6 ukazují následující:

1. Pravděpodobnost nemoci mezi rizikovějšími genotypy ($\epsilon 3 / \epsilon 4$ a $\epsilon 4 / \epsilon 4$) klesá s věkem. Tuto skutečnost lze očekávat, neboť osoby s těmito genotypy podléhají nemoci mnohem rychleji, čímž se snižuje jejich podíl v celkové populaci.
2. Určitá ochrana před nemocí, kterou poskytuje genotyp $\epsilon 2 / \epsilon 3$, zdá se, klesá s věkem zřejmě proto, že se tento genotyp stává běžnějším ve zbylé populaci.
3. Riziko choroby v závislosti na genotypu je přibližně stejné u mužů i žen. Pouze přítomnost genotypu $\epsilon 3 / \epsilon 4$ u žen znamená významně vyšší riziko než u opačného pohlaví.

Pro použití v modelu Alzheimerovy nemoci se musí procenta pravděpodobnosti převést na poměrná rizika. Přesněji je nutné nalézt přijatelný soubor intenzit přechodu závislých na věku a genotypu, odpovídající procentům pravděpodobnosti a společně odpovídající incidenci nemoci. Neexistuje žádné typické řešení tohoto problému. Jedna z metod modeluje výskyt nemoci pro i -tý genotyp jako

$$\mu_{x+t}^{i12} = r_1 f_{x+t}^i \mu_{x+t}^{AD}, \quad (5.18)$$

kde

Věková skupina	Genotyp	Průměrné procento pravděpodobnosti	Věková skupina	Genotyp	Průměrné procento pravděpodobnosti
60 - 66	$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,1	75 - 92	$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,5
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	1,2		$\epsilon 2/\epsilon 4$	1,6
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	11,1		$\epsilon 3/\epsilon 4$	3,2
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	123,8		$\epsilon 4/\epsilon 4$	10,0
67 - 74	$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,3	60+	$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,3
	$\epsilon 2/\epsilon 4$	1,1		$\epsilon 2/\epsilon 4$	1,1
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	4,6		$\epsilon 3/\epsilon 4$	4,4
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	20,8		$\epsilon 4/\epsilon 4$	19,3

Tabulka 5.6: Procenta pravděpodobnosti Alzheimerovy nemoci v závislosti na věku a genotypu. Viz Macdonald a Pritchard [11], Corder (1994).

1. μ_{x+t}^{AD} je intenzita výskytu nemoci definovaná vztahem (5.3),
2. f_{x+t}^i je parametrická funkce reprezentující riziko poměrné k intenzitě výskytu; $f_{x+t}^i = 1$ v případě genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$,
3. r_1 je konstanta zvolená tak, aby výskyt nemoci založený na modelovaných intenzitách byl shodný s μ_{x+t}^{AD} .

Hodnoty procent pravděpodobnosti tvoří v závislosti na věku buď rostoucí a pak klesající nebo mírně klesající funkci (viz Macdonald a Pritchard [19], Farrer (1997)), tudíž i relativní rizika budou podobného tvaru, čemuž uspokojivě odpovídá funkce

$$f_{x+t}^i = Ee^{-F((x+t)-k_1)^2 - G((x+t)-k_2)} + H. \quad (5.19)$$

Poskytuje dostatečné přiblížení k procentům pravděpodobnosti a rovněž dobře slouží pro extrapolaci hodnot nad 90 let věku.

Koeficienty E , F , G a H se určují jednak podle tvaru hodnot procent pravděpodobnosti, jednak metodou nejmenších čtverců. Hodnoty k_1 nebo k_2 vycházejí z pozorování. K výpočtům se využívají také intenzity přechodu z předchozí části.

Je-li ${}^i p_{xx+t}^{11}$ pravděpodobnost, že jedinec s genotypem i , zdravý ve věku x , zůstane zdravý do věku $x+t$, a je-li p_x^i četnost populace s genotypem i ve věku x , pak incidence nemoci ve věku $x+t$ je

$$\frac{r_1(\sum_{i=1}^5 p_x^i {}^i p_{xx+t}^{11} f_{x+t}^i) \mu_{x+t}^{AD}}{\sum_{i=1}^5 p_x^i {}^i p_{xx+t}^{11}}, \quad (5.20)$$

kde veličina μ_{x+t}^{AD} je dána vztahem (5.3) a pravděpodobnosti setrvání ve stavu 1 se získají numerickým řešením Kolmogorových prospektivních rovnic (1.6).

Odhady výskytu Alzheimerovy nemoci získané zde popsaným postupem pravděpodobně zveličují skutečné riziko v celkové populaci, neboť by se použily údaje pocházející jednak z klinických studií, jednak z výsledků pitev. Týkaly by se tedy jedinců, u nichž je riziko nemoci známé, nebo kteří chorobou přímo trpěli či trpí.

Můžeme tedy předpokládat, že skutečná poměrná rizika tvoří m -tinu z celkového rizika odhadnutého výše, $m < 1$. Rovnici (5.18) upravíme do tvaru

$$\mu_{x+t}^{i12} = r_m [(f_{x+t}^i - 1)m + 1] \mu_{x+t}^{AD}, \quad (5.21)$$

kde f_{x+t}^i zůstává beze změny a r_m volíme tak, aby incidence nemoci v modelu byla shodná s μ_{x+t}^{AD} .

Četnosti genů z tabulky 5.5 uvedené ve Farrerově studii, na kterou se Macdonald a Pritchard [11] odkazují, jsou vhodné pro věk 60 let. Jedinci s rizikovějšími genotypy však ve vyšším věku umírají rychleji. Pokud bychom uvažovali vstup jedince do pojištění či do výzkumu ve věku nad 60 let, musíme tyto četnosti odhadnout.

Použijeme-li značení zavedené výše, dostáváme

$$p_{60+t}^i = \frac{p_{60}^i p_{60+t}^{11}}{\sum_{j=1}^5 p_{60}^j p_{60+t}^{11}}. \quad (5.22)$$

Tento vztah neudává četnosti genů vzhledem k celé populaci; pacienti trpící Alzheimerovou nemocí zde nejsou zahrnuti, neboť už nemohou uzavřít pojištění.

Kapitola 6

Antiselekce v pojištění dlouhodobé péče

Cílem této kapitoly je

1. aplikovat model Alzheimerovy nemoci popsany v předchozí kapitole na pojištění dlouhodobé péče s jednorázově placeným pojistným,
2. modelovat možný vliv antiselekce v pojištění dlouhodobé péče, obzvlášť s ohledem na velikost trhu.

Měli bychom zmínit také určitou nepřesnost modelu, způsobenou nespolehlivostí a malým počtem dat, čerpáním z různých výzkumů mnoha populací, použitím stavu přijetí do ústavní péče jako zástupce stavu počátek choroby pro pojistný nárok a ranou fází výzkumu v oblasti genetiky Alzheimerovy nemoci. Z těchto důvodů nelze zde uvedené náklady použít při oceňování skutečných pojistných kontraktů. Výsledky přesto poskytují užitečné informace o relativních nákladech způsobených antiselekcí.

6.1 Peněžní tok v modelu Alzheimerovy nemoci

V této části použijeme model Alzheimerovy nemoci z předchozí kapitoly, se stejným značením, genotypy nebudeme rozlišovat. Přijetí do ústavní péče vezmeme opět jako nejlepší aproximaci pro počátek pojistného nároku.

Definujme b_t^j výši dávky vyplácenou pojištěnému ve věku $x+t$ ve stavu j . Pro tento model, v němž se dávky poskytují pouze hospitalizovaným osobám, pak můžeme položit $b_t^j = 1$ nebo $b_t^j = e^{\delta_b t}$ pro $j = 3$. Pro většinu kontraktů je typická druhá varianta.

Použijeme veličiny (5.4) definované v části 5.2.3. Nechť dále B_t značí celkovou sumu smluvních dávek po odečtení pojistného splatných během časového intervalu $[0, t]$. Předpokládáme, že platí

$$dB_t = \sum_j I_j(t) db_t^j + \sum_{j \neq k} b_t^{jk} dN_{jk}(t), \quad (6.1)$$

kde b_t^j a b_t^{jk} specifikují postupně platby očekávané ve stavu j v čase t a při přechodu ze stavu j do k v čase t . Předpokládáme b_t^{jk} konečné a po částech spojitě, všechny b_t^j konečné,

zprava spojitě, rozložitelné na absolutně spojitou část a na diskrétní část s konečným počtem skoků na intervalu $[0, n]$. Proto

$$db_t^j = b_t^j dt + \Delta b_t^j,$$

kde $\Delta b_t^j = b_t^j - b_{t-}^j$, pokud se nerovná nule, představuje skok reprezentující celkovou částku splatnou v čase t , pokud je osoba ve stavu j .

Označíme-li δ_t úrokovou intenzitu v čase t , definujeme diskontní faktor

$$v_t = e^{-\int_0^t \delta_s ds}.$$

Současná hodnota budoucích dávek v čase $t \in [0, n]$ po odečtení pojistného je pak

$$\int_t^n e^{-\int_t^\tau \delta_s ds} dB_\tau = \int_t^n e^{-(\int_0^\tau \delta_s ds - \int_0^t \delta_s ds)} dB_\tau = \frac{1}{v_t} \int_t^n v_\tau dB_\tau, \quad (6.2)$$

kde v_τ/v_t je hodnota v čase t očekávaná v čase τ .

Lze dokázat, že pro střední současnou hodnotu v (6.2), podmíněnou existencí pojištěného ve stavu j v čase t

$$V_t^j = E \left[\frac{1}{v_t} \int_t^n v_\tau dB_\tau \middle| I_j(t) = 1 \right] = \frac{1}{v_t} \int_t^n v_\tau \sum_q p_{t\tau}^{jq} \left(db_\tau^q + \sum_{h \neq q} b_\tau^{qh} \mu_\tau^{qh} d\tau \right) \quad (6.3)$$

splňující výše uvedené předpoklady, platí

$$\frac{d}{dt} V_t^j = \delta_t V_t^j - b_t^j - \sum_{k \neq j} \mu_t^{jk} \left(b_t^{jk} + V_t^k - V_t^j \right). \quad (6.4)$$

Tyto Thieleho diferenciální rovnice lze snadno odvodit derivováním (6.3) a užitím Kolmogorových rovnic (1.6). Počáteční podmínkou je nulová rezerva ve všech stavech v mezním věku.

6.2 Náklady spojené s Alzheimerovou nemocí v pojištění dlouhodobé péče

Předpokládáme pojištění dlouhodobé péče s jednorázově zaplaceným pojistným na počátku. Celkové cash-flow tvoří pouze dávky, vyplácené spojitě během pobytu pojištěného v ústavní péči vlivem Alzheimerovy nemoci. Na počátku pojištění je roční jednotková dávka, rostoucí spojitě s roční intenzitou úroku δ_b . Zde ji předpokládáme konstantní, $\delta = 0,05$.

Současná hodnota dávky je náhodná veličina, jejíž očekávanou hodnotu dostaneme řešením Thieleho rovnic (6.4) s počáteční podmínkou nulové rezervy ve věku 120 let a s využitím intenzit přechodu vypočtených v předchozích částech 5.2.3 a 5.2.4.

Střední současnou hodnotu dávek lze rovněž vypočítat přímo ze vztahu (6.3) dosazením požadovaných hodnot. Tento postup nyní aplikujeme.

Za výše uvedených předpokladů se (6.3) zjednoduší na

$$V_t^j = E \left[\frac{1}{v_t} \int_t^n v_\tau dB_\tau \middle| I_j(t) = 1 \right] = \frac{1}{v_t} \int_t^n v_\tau p_{t\tau}^{j3} b_\tau^3 d\tau. \quad (6.5)$$

Pro pravděpodobnosti přechodu ze stavů 1 a 2 ve věku x do stavu 3 ve věku y platí

$$p_{xy}^{13} = \int_x^y p_{xt}^{11} \mu_t^{AD} \left(\int_t^y p_{ts}^{22} \mu_s^{23} p_{sy}^{33} ds \right) dt,$$

$$p_{xy}^{23} = \int_x^y p_{xt}^{22} \mu_t^{23} p_{ty}^{33} dt,$$

kam za pravděpodobnosti setrvání ve stavech dosadíme (5.10), (5.11) a (5.16) z předchozí kapitoly a použijeme

1. míru vypuknutí nemoci μ_{x+t}^{AD} definovanou vztahem (5.3),
2. intenzitu úmrtnosti zdravých jedinců μ_{x+t}^{14} ve výši 65% z hodnoty $^{AF80}\mu_{x+t}$ uvedenou v (5.2), neboť větší část nejstarší populace tvoří ženy,
3. konstantní intenzitu μ_{x+t}^{23} z tabulky 5.4,
4. intenzity μ_{x+t}^{24} a μ_{x+t}^{34} z tabulky 5.4 týkající se žen, neboť tyto intenzity závisí na μ_{x+t}^{14} , kterou uvažujeme ve výši 65% z hodnoty $^{AF80}\mu_{x+t}$,
5. předpoklad, že dávky rostou spojitě s intenzitou $\delta = 0,05$, která reprezentuje inflaci.

Výpočty středních současných hodnot dávek provedeme postupně pro jedince se vstupním věkem 60, 65, 70 a 75 let, kteří začínají ve stavu 1, 2 nebo 3. Horní věková hranice nechť je 120 let. Zdrojový text výpočtu je připojen v příloze a výsledky shrnuje tabulka 6.1.

Stav na počátku pojištění	Vstupní věk			
	60	65	70	75
1	1,32948	1,33818	1,34340	1,33845
2	6,53634	6,15727	5,67316	5,08129
3	6,93936	6,69337	6,36207	5,93212

Tabulka 6.1: Střední současné hodnoty nákladů spojených s Alzheimerovou nemocí. Jednotkové dávky rostou spojitě s úrokovou intenzitou $\delta_b = 0,05$.

Z tabulky 6.1 je vidět, že střední současné hodnoty dávek nejsou příliš závislé na vstupním věku, obzvlášť pro lidi zdravé na počátku.

6.3 Náklady na pojištění dlouhodobé péče závislé na genotypech genu ApoE

Tabulka 6.2, jejíž obsah pochází z Pritchard [19], ukazuje střední současné hodnoty roční jednotkové dávky rostoucí spojitě s intenzitou $\delta_b = 0,05$ pro každý genotyp a průměry vážené četnostmi genotypů, pro muže a ženy zvlášť i dohromady.

Populaci rozdělíme do pěti podskupin v závislosti na genotypu, označíme $i = 1, 2, \dots, 5$. Genotypy $\epsilon 2/\epsilon 2$ a $\epsilon 2/\epsilon 3$ opět sloučíme do jedné skupiny. Ostatní genotypy nechť tvoří každý jednu skupinu.

Pohlaví	Část poměrného rizika, m	Věk	ϵ_4/ϵ_4	ϵ_3/ϵ_4	ϵ_3/ϵ_3	ϵ_2/ϵ_4	ϵ_2/ϵ_2 ϵ_2/ϵ_3	Průměr
Obě	1,00	60	2,3619	1,7056	1,1003	1,5955	0,7816	1,223
		65	2,2063	1,6784	1,1101	1,5780	0,7866	1,216
		70	1,9539	1,6180	1,1188	1,5025	0,7900	1,198
		75	1,6483	1,5184	1,1215	1,3662	0,7888	1,166
Ženy	1,00	60	2,0878	1,7565	1,0609	1,7065	0,7106	1,198
		65	1,9660	1,7233	1,0706	1,6799	0,7159	1,190
		70	1,7673	1,6521	1,0793	1,5734	0,7204	1,170
		75	1,5243	1,5370	1,0825	1,3873	0,7211	1,134
Muži	1,00	60	1,6233	0,6499	0,7728	0,4818	0,3001	0,691
		65	1,4866	0,6363	0,7897	0,4683	0,3042	0,695
		70	1,2788	0,6076	0,8065	0,4214	0,3075	0,693
		75	1,0652	0,5591	0,8183	0,3341	0,3086	0,683
Obě	0,50	60	1,8427	1,4510	1,1234	1,3874	0,9746	1,194
		65	1,7510	1,4402	1,1332	1,3823	0,9823	1,195
		70	1,6034	1,4104	1,1419	1,3449	0,9889	1,190
		75	1,4282	1,3562	1,1442	1,2722	0,9899	1,174
Ženy	0,50	60	1,6933	1,4958	1,1081	1,4649	0,9427	1,189
		65	1,6236	1,4808	1,1179	1,4537	0,9507	1,189
		70	1,5094	1,4433	1,1265	1,3966	0,9577	1,183
		75	1,3702	1,3782	1,1291	1,2932	0,9599	1,164
Muži	0,50	60	1,1156	0,6506	0,7006	0,5909	0,5068	0,669
		65	1,0530	0,6534	0,7164	0,5949	0,5177	0,679
		70	0,9571	0,6504	0,7326	0,5861	0,5290	0,687
		75	0,8603	0,6378	0,7449	0,5605	0,5379	0,691
Obě	0,25	60	1,5154	1,3012	1,1309	1,2669	0,0590	1,169
		65	1,4689	1,3002	1,1408	1,2690	0,0679	1,174
		70	1,3919	1,2885	1,1495	1,2536	0,0755	1,176
		75	1,2989	1,2611	1,1517	1,2170	0,0773	1,169
Ženy	0,25	60	1,4447	1,3362	1,1309	1,3189	0,0505	1,175
		65	1,4106	1,3327	1,1408	1,3174	0,0595	1,180
		70	1,3519	1,3164	1,1495	1,2908	1,0675	1,181
		75	1,2777	1,2823	1,1517	1,2368	0,0697	1,172
Muži	0,25	60	0,8778	0,6492	0,6723	0,6228	0,5828	0,658
		65	0,8536	0,6585	0,6877	0,6327	0,5960	0,671
		70	0,8134	0,6654	0,7035	0,6372	0,6096	0,683
		75	0,7720	0,6662	0,7159	0,6324	0,6206	0,691

Tabulka 6.2: Střední současné hodnoty jednotkových dávek rostoucích spojitě s úrokovou intenzitou $\delta_b = 0,05$ v závislosti na jednotlivých genotypch a jejich průměrné hodnoty.

Nechť p_i^x je četnost populace s genotypem i ve věku x , $\sum_i p_i^x = 1$. Dále definujme C_x^i jako střední současnou hodnotu jednotkové dávky pro jedince s genotypem i a s počátkem pojištění ve věku x . Tyto hodnoty obsahuje tabulka 6.2, v posledním sloupci je pak uveden

jejich vážený průměr

$$\sum_i p_x^i C_x^i. \quad (6.6)$$

Použijeme-li četnosti genotypů z Farrerovy studie (viz tabulka 5.5) pro věk 60 let a označíme-li je p_{60}^i , můžeme pomocí Kolmogorových prospektivních rovnic pro pravděpodobnost setrvání osoby s genotypem i ve stavu zdravý od 60 do $60+t$ let (${}^i p_{60,60+t}^{11}$) vypočítat četnosti genů ve vyšším věku. Četnosti p_{60+t}^i udává vztah (5.22) a průměrná hodnota nákladů při vstupním věku $60+t$ je

$$\frac{\sum_i p_{60}^i {}^i p_{60,60+t}^{11} C_{60+t}^i}{\sum_i p_{60}^i {}^i p_{60,60+t}^{11}}. \quad (6.7)$$

Střední současné hodnoty nákladů pro muže i ženy dohromady se podobají hodnotám pouze pro ženy. Muži mají výrazně nižší náklady v jakémkoliv věku i pro všechny úrovně poměrného rizika (tj. hodnoty m), což je způsobeno rozdílem v základní úmrtnosti obou pohlaví.

Střední současné hodnoty nákladů podle jednotlivých genotypů úzce souvisí s úrovní poměrného rizika, zatímco průměrná hodnota přes všechny genotypy nikoliv. Tento rozdíl vzniká úpravou modelovaných poměrných rizik o konstantu r_1 , zmíněnou v části 5.3. Mezi další důsledky úpravy patří i následující skutečnosti:

1. Zvýšení úrovně poměrného rizika pro rizikovější genotypy znamená snížení rizika pro méně rizikové genotypy. Jelikož genotyp $\epsilon 3/\epsilon 4$ představuje pro muže méně rizika, náklady pro tento genotyp jsou nižší než pro $\epsilon 3/\epsilon 3$, obzvláště pro $m = 1$ a pro vyšší vstupní věk.
2. střední současné hodnoty nákladů pro rizikovější genotypy klesají s věkem, zatímco pro méně rizikové s věkem rostou.

Tabulka 6.2 rovněž naznačuje možný důsledek v případě, že by pojistitelé mohli využívat výsledky genetických testů. Úctování vyššího pojistného pro genotypy obsahující $\epsilon 4$ by šlo odůvodnit vyšší nákladů, jež přesahují průměrnou hodnotu.

Tuto průměrnou hodnotu ovšem nelze považovat za celkové průměrné náklady pojištění dlouhodobé péče, neboť se vztahuje pouze k Alzheimerově nemoci. Ta tvoří podle dostupných studií pouze 25% - 30% z celkového počtu pojistných událostí a asi 40% - 50% nákladů na škody.

Například pro ženu s genotypem $\epsilon 4/\epsilon 4$, s úrovní rizika $m = 1$, ve věku 60 let je střední současná hodnota dávek 2,0878; průměr činí 1,198. Procentní navýšení sazby pojistného však není rovno

$$\frac{2,0878 - 1,198}{1,198} = 0,742 \text{ čili } 74\%,$$

nýbrž se blíží hodnotě

$$\frac{2,0878 - 1,198}{2 \cdot 1,198} = 0,371 \text{ čili } 37\%,$$

pokud náklady spojené s Alzheimerovou nemocí tvoří přibližně polovinu celkových nákladů pojištění dlouhodobé péče.

Podle obecného vzorce

$$\frac{EPV_{x,m}^i - EPV_{x,m}^{AVG}}{2 \cdot EPV_{x,m}^{AVG}}$$

vypočteme z hodnot v tabulce 6.2 analogicky jako ve výše uvedeném konkrétním příkladě procentní navýšení sazby pojistného. Výsledky pro některé genotypy obsahuje tabulka 6.3. Předpokládáme, že náklady spojené s Alzheimerovou nemocí tvoří polovinu celkových nákladů pojištění dlouhodobé péče, za $EPV_{x,m}^{AVG}$ dosazujeme průměrnou střední současnou hodnotu uvedenou v posledním sloupci tabulky 6.2.

Část poměrného rizika, m	Věk	Procentní navýšení sazby pro pohlaví a genotypy						
		Muži & Ženy			Ženy			Muži
		ϵ_4/ϵ_4 %	ϵ_3/ϵ_4 %	ϵ_2/ϵ_4 %	ϵ_4/ϵ_4 %	ϵ_3/ϵ_4 %	ϵ_2/ϵ_4 %	ϵ_4/ϵ_4 %
1,00	60	47	20	15	37	23	21	67
	65	41	19	15	33	22	21	57
	70	32	18	13	26	21	17	42
	75	21	15	9	17	18	11	28
0,50	60	27	11	8	21	13	12	33
	65	22	10	8	18	12	11	28
	70	19	9	7	14	11	9	20
	75	11	8	4	9	9	6	12
0,25	60	15	6	4	11	7	6	17
	65	13	5	4	10	6	6	14
	70	9	5	3	7	6	5	10
	75	6	4	2	5	5	3	6

Tabulka 6.3: Přibližná procentní navýšení sazby pojistného pro některé genotypy. Náklady spojené s Alzheimerovou nemocí tvoří polovinu celkových nákladů, jednotkové dávky rostou spojitě s úrokovou intenzitou $\delta_b = 0,05$.

Z tabulky 6.3 lze vyčíst další skutečnosti:

1. Navýšení sazby pojistného klesá s věkem, neboť poměrná rizika klesají s věkem.
2. Navýšení pro ϵ_4/ϵ_4 u mužů je větší než u žen, neboť celkové náklady pro ženy významně převyšují náklady pro muže.
3. Pro úroveň $m = 1$ se může pojistná sazba navýšit až o 50% pro ϵ_4/ϵ_4 a o 25% pro ϵ_3/ϵ_4 a ϵ_2/ϵ_4 . Většina pojistitelů by pro tato rizika pravděpodobně účtovala vyšší pojistné.
4. Pokud je však poměrné riziko v populaci mnohem nižší ($m = 0,25$), pak se navýšení pohybuje okolo 15% pro ϵ_4/ϵ_4 a 7% pro ϵ_3/ϵ_4 a ϵ_2/ϵ_4 . Posledně jmenované by zřejmě většina pojistitelů ignorovala.

6.4 Vliv antiselekce na pojištění dlouhodobé péče

Antiselekce může vznikat z těchto důvodů:

1. Pojistitelé nesmějí použít žádné informace týkající se žadatelova genotypu nebo k nim nemají přístup.
2. Část žadatelů má informace o svém genotypu a na jeho základě se rozhodují, zda si sjednají pojištění dlouhodobé péče či nikoliv.
3. Osoby se znalostí svého genotypu se více zajímají o rizika spojená s Alzheimerovou nemocí a následně hledají možnosti pojištění dlouhodobé péče.

Abychom mohli modelovat poslední bod uvedený výše, předpokládejme, že přítomnost alespoň jedné $\epsilon 4$ alely vede testovaného jedince k tomu, aby se považoval za osobu s rizikem vypuknutí nemoci. Toto lze vyvodit z odhadnutých procent pravděpodobnosti z Farrerovy studie.

Vážený průměr středních současných hodnot dávek v tabulce 6.2 (viz vztah (6.6)) udává jednorázové nettopojistné na jednotku pojistné částky, které kryje pouze Alzheimerovu nemoc, a předpokládá se stejné rozložení četností genotypů v pojištěné a v celkové populaci. Náklady na antiselekcii jsou vyjádřeny jako procentní nárůst nettopojistného získaný řešením Thieleho diferenciálních rovnic s různými podíly více či méně rizikových genotypů. Ve skutečnosti to jsou opět vážené průměry středních současných hodnot dávek pro každý genotyp s vhodně zvolenými vahami. Jejich volba závisí na

1. rozšíření genetického testování ApoE, který ovlivňuje nejen Alzheimerovu nemoc, proto se může testovat i z jiných důvodů,
2. velikosti trhu pojištění dlouhodobé péče při absenci antiselekce, od níž se odvíjí počet méně rizikových jedinců, kteří si pojištění sjednají,
3. pravděpodobnosti, že osoba s alespoň jednou $\epsilon 4$ alelou vstoupí do pojištění.

Bez antiselekce tvoří trh pojištění dlouhodobé péče podíl z z celkové populace. Stejná část z osob od každého genotypu uzavře pojištění. Podíl pojištěných ve věku x s genotypem i je pak p_x^i .

Se začleněním antiselekce závisí chování osob na genotypu. Podíl z^i osob s genotypem i si sjedná pojištění. Předpokládáme, že

1. jedinci s méně rizikovým genotypem ($i = 1$ a $i = 2$) uzavřou pojištění se stejnou pravděpodobností před i po provedení testu: $z^i = z$,
2. velká část osob s rizikovějším genotypem ($i = 3$, $i = 4$ a $i = 5$) uzavře pojištění dlouhodobé péče. Máme na mysli, že tito jedinci si k -krát pravděpodobněji sjednají pojištění: $z^i = kz$ (do maximální výše $z^i = 1$). Podíl pojištěných ve věku x s genotypem i je pak

$$\hat{p}_x^i = \frac{z^i p_x^i}{\sum_{j=1}^{j=5} z^j p_x^j} \quad (6.8)$$

a náklady na antiselekcii lze určit ze vztahu

$$\frac{\sum_i \hat{p}_x^i C_x^i - \sum_i p_x^i C_x^i}{\sum_i p_x^i C_x^i}. \quad (6.9)$$

V malém pojistném trhu existuje dostatek prostoru pro antiselekcí, neboť u osob s rizikovějšími genotypy je sjednání pojištění mnohem pravděpodobnější (k může být velké). Pokud trh vzroste například na polovinu celkové populace, antiselekcce se sníží, neboť jedinci s rizikovějšími genotypy nebudou moci uzavřít pojištění více než dvakrát pravděpodobněji.

Opět je nutné zdůraznit, že zde uvažované náklady se týkají pouze Alzheimerovy nemoci a pokrývají podle dostupných studií přibližně 25 - 33% celkových nároků a asi 40 - 50% celkových nákladů. Proto náklady na antiselekcí vyjádřené jako procento celkového pojistného účtovaného bez přítomnosti antiselekcce tvoří 1/3 - 1/4 výše uvedených.

Na závěr lze říci, že náklady způsobené antiselekcí jsou pravděpodobně významné pouze tehdy, pokud

1. úroveň relativního rizika v populaci dosahuje takové výše, jakou jsme zde uvažovali,
2. předpokládáme trh pojištění dlouhodobé péče s malým množstvím uzavřených kontraktů,
3. nosiči alely $\epsilon 4$ si mnohem pravděpodobněji než ostatní sjednají pojištění,
4. velká část populace podstoupí genetický test pro zjištění ApoE genotypu.

Podle dostupných klinických studií a značně nadsazených výsledků by antiselekcce zvýšila náklady i jednorázově placené pojistné o 18 - 23% u žen ve věku 60 let a o 13 - 16% pro ženy ve věku 75 let .

Závěr

V této práci jsme popsali nejjednodušší spojitě vícestavové modely vhodné pro použití v pojištění závažných onemocnění, pojištění dlouhodobé péče a v životním pojištění. Modely jsme aplikovali na Alzheimerovu nemoc, uvažovali jsme rozdělení populace do několika rizikových skupin podle genotypu.

Na základě dostupných výsledků z epidemiologických studií jsme vypočítali intenzity přechodu mezi jednotlivými stavy v Markovově modelu, které nezávisí na genotypu, a dále jsme je využili při odhadech nákladů na Alzheimerovu nemoc v pojištění dlouhodobé péče. Výpočty jsme provedli pomocí softwaru Mathematica 5.

Odhady intenzit jsou založeny na omezeném počtu různých studií, které se mnohdy týkají poměrně malého vzorku populace, jsou používány odlišné analytické metody a nejednoznačné definice pojmů počátek Alzheimerovy nemoci a přijetí do ústavní péče. Výsledky uveřejňované v lékařské literatuře mívají nejčastěji podobu souhrnných statistik, například průměry, mediány či konfidenční intervaly, které nejsou pro účely pojistné matematiky příliš přesné.

Přestože byla potvrzena souvislost genu ApoE a Alzheimerovy nemoci a provádějí se intenzivní genetické výzkumy, stále není k dispozici mnoho dat. Často lze při porovnávání výsledků nalézt rozporuplné závěry. Relativní rizika genotypů ApoE vyplývají z případových studií a rizika spojená s alelou $\epsilon 4$ jsou ve skutečnosti téměř jistě nižší než bývá publikováno.

Při velkém objemu uzavřených pojistných smluv v životním pojištění by pravděpodobně ani zákaz užívání výsledků genetických testů pro některé monogenní choroby nevedl k významnému navýšení nákladů na antiselekcí. Zákaz informací o rodinné anamnéze by mohl způsobit zvýšení pojistného, neboť by i osobám z rizikovějších skupin muselo být účtováno standardní pojistné.

Významné náklady spojené s antiselekcí však vznikají v pojištění závažných onemocnění, protože se jedná o malý pojistný trh.

Literatura

- [1] Cipra, T. (1999): Pojistná matematika - teorie a praxe. EKOPRESS, Praha.
- [2] Daykin, C.D., Akers, D., Macdonald, A.S., McGleenan, T., Paul, D., Turvey, P.J. (2003): Genetics and insurance - some policy issues. Institute of Actuaries.
- [3] Finfrle, P. (2005): Přednáška Životní pojištění (FAP016). MFF UK, Praha.
- [4] Gerber, H.U. (1990): Life Insurance Mathematics. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [5] Gui, E.H., Macdonald, A.S. (2002): Early-onset Alzheimer's disease, critical illness insurance and life insurance. Research Report No. 02/2, Genetics and Insurance Research Centre, Heriot-Watt University, Edinburgh.
- [6] Jiráček, R., Obenberger, J., Preiss, M. (1998): Alzheimerova choroba. Maxdorf, Praha.
- [7] Justová, I. (2005): Cvičení k přednášce Teorie rizika (FAP034). MFF UK, Praha.
- [8] Koukolník, F., Jiráček, R. (1998): Alzheimerova nemoc a další demence. Grada, Praha.
- [9] Macdonald, A.S. (2004): Genetics and insurance management. The Swedish Society of Actuaries: One Hundred Years, (ed. A. Sandstrom), Svenska Aktuarieföreningen, Stockholm.
- [10] Macdonald, A.S. (1999): Modeling the impact of genetics on insurance. North American Actuarial Journal, 3:1, 83-101.
- [11] Macdonald, A.S., Pritchard, D.J. (2000): A mathematical model of Alzheimer's disease and the ApoE gene. ASTIN Bulletin, 30, 69-110.
- [12] Macdonald, A.S., Pritchard, D.J. (2001): Genetics, Alzheimer's disease and long-term care insurance. North American Actuarial Journal, 5:2, 54-78.
- [13] Mandl, P. (2005): Přednáška Neživotní pojištění (FAP015). MFF UK, Praha.
- [14] Mazurová, L. (2005): Přednáška Demografie (FAP001). MFF UK, Praha.
- [15] Nečásek, J. (1997): Genetika. Scientia, Praha.
- [16] Norberg, R. (2002): Life insurance mathematics. London School of Economics.
- [17] Patočka, J., Slaninová, J. (2003): Neurotoxické peptidy se vztahem k Alzheimerově nemoci. Celostátní konference biologické psychiatrie, Luhačovice.

- [18] Prášková, Z., Lachout, P. (2001): Základy náhodných procesů. Karolinum, Praha.
- [19] Pritchard, D. J. (2002): The genetics of Alzheimer's disease, modeling disability and adverse selection in the long-term care insurance market. PhD thesis, Heriot-Watt University, Edinburgh.
- [20] Zicháček, V., Jelínek, J. (2000): Biologie pro gymnázia. Nakladatelství Olomouc.

Příloha

Doba od počátku nemoci po přijetí do ústavní péče nebo do smrti

Výpočet hodnot parametrů A , D , P ze soustavy (5.12)

intenzity přechodu:

```
muad = Function[{x, t}, 1.31275*10^\(-7\)*Exp[0.145961(x + t)]]
mu14 = Function[{x, t}, 9.4116*10^\(-5\)*Exp[0.084554(x + t)]]
mu12 = Function[{x, t, A}, A + muad[x, t]]
mu24 = Function[{x, t, P}, P*mu14[x, t]]
mu23 = Function[{x, t, D}, D]
```

pravděpodobností setrvání ve stavech 1 a 2:

```
P11 = Function[{x, t, A},
  Exp[-NIntegrate[mu12[x, u, A] + mu14[x, u], {u, 0, t - x}]]]
P22 = Function[{t, s, D, P},
  Exp[-NIntegrate[mu23[t, u, D] + mu24[t, u, P], {u, 0, s - t}]]]
```

levé strany jednotlivých rovnic v soustavě (5.12):

```
Int1S = Function[{t, D, P}, NIntegrate[P22[t, s, D, P], {s, t, 120}]]
Int1T = Function[{x, A, D, P},
  NIntegrate[(t - 75.1)(A + muad[t, 0])P11[x, t, A]Int1S[t, D, P],
  {t, x, 120}]]

Int2S = Function[{t, D, P},
  NIntegrate[(s - t - 4.3)P22[t, s, D, P], {s, t, 120}]]
Int2T = Function[{x, A, D, P},
  NIntegrate[(A + muad[t, 0])P11[x, t, A]Int2S[t, D, P], {t, x, 120}]]

Int3S = Function[{t, D, P},
  NIntegrate[mu24[s, 0, P]P22[t, s, D, P], {s, t, 120}]]
Int3T = Function[{x, A, D, P},
  NIntegrate[(A + muad[t, 0])P11[x, t, A](Int3S[t, D, P] - 0.15),
  {t, x, 120}]]
```

řešení soustavy (5.12) tří rovnic o třech neznámých A , D , P pro daný vstupní věk xxx a výsledné hodnoty parametrů:

```
xxx = 62.5
FindRoot[{Int1T[xxx, A, D, P] == 0, Int2T[xxx, A, D, P] == 0,
Int3T[xxx, A, D, P] == 0 }, {A, 0.02, 0.03}, {D, 0.1, 0.2}, {P, 0.3, 0.4},
```

```

MaxIterations -> 300, WorkingPrecision -> 6]

{A -> 0.0112936721177790611, D -> 0.189596024629433758,
 P -> 0.3202566911104425529}

xxx = 65
FindRoot[{Int1T[xxx, A, D, P] == 0, Int2T[xxx, A, D, P] == 0,
Int3T[xxx, A, D, P] == 0 }, {A, 0.02, 0.03}, {D, 0.1, 0.2}, {P, 0.3, 0.4},
MaxIterations -> 300, WorkingPrecision -> 6]

{A -> 0.020250042540807014, D -> 0.188954568570998588,
 P -> 0.335018281230628663}

xxx = 67.5
FindRoot[{Int1T[xxx, A, D, P] == 0, Int2T[xxx, A, D, P] == 0,
Int3T[xxx, A, D, P] == 0 }, {A, 0.02, 0.03}, {D, 0.1, 0.2}, {P, 0.3, 0.4},
MaxIterations -> 300, WorkingPrecision -> 6]

{A -> 0.041877333108529804, D -> 0.188087421041760038,
 P -> 0.352606205623241655}

xxx = 70
FindRoot[{Int1T[xxx, A, D, P] == 0, Int2T[xxx, A, D, P] == 0,
Int3T[xxx, A, D, P] == 0 }, {A, 0.02, 0.03}, {D, 0.1, 0.2}, {P, 0.3, 0.4},
MaxIterations -> 300, WorkingPrecision -> 6]

{A -> 0.100943942754755381, D -> 0.187081434156224527,
 P -> 0.371236134300045305}

```

grafické řešení rovnic (5.12) pro parametry odpovídající vstupnímu věku $x = 65$; grafy jsou uvedeny na obrázku (5.3), graf 4 znázorňuje průsečík pro $x = 65$, pro přehlednost v něm nejsou zobrazeny souřadnicové osy:

```

AAA = 0.020250
DDD = 0.188955
PPP = 0.335018

plot1 = Plot[Int1T[x, AAA, DDD, PPP], {x, 30, 80}]
plot2 = Plot[Int2T[x, AAA, DDD, PPP], {x, 30, 80}]
plot3 = Plot[Int3T[x, AAA, DDD, PPP], {x, 30, 120}]
plot4 = Show[plot1, plot2, plot3, Axes -> False]

```

Úmrtnost pacientů trpících Alzheimerovou nemocí

Výpočet hodnoty parametru K ze soustavy (5.17)

Nejprve vypočteme z první rovnice neznámý parametr A , použijeme již známé hodnoty parametrů P a D (zde DD) a vstupní věk $x = 65$ let:

```
DD = 0.188955
P = 0.335018
xxx = 65
```

intenzity přechodu:

```
muad = Function[{x, t}, 1.31275*10^(-7)*Exp[0.145961(x + t)]]
mu14 = Function[{x, t}, 9.4116*10^(-5)*Exp[0.084554(x + t)]]
```

```
mu12 = Function[{x, t, A}, A + muad[x, t]]
mu24 = Function[{x, t}, P*mu14[x, t]]
mu23 = Function[{x, t}, D]
mu34 = Function[{x, t, K}, K + mu14[x, t]]
```

pravděpodobnosti setrvání ve stavech 1, 2 a 3:

```
P11 = Function[{x, t, AA},
  Exp[-NIntegrate[mu12[x, u, AA] + mu14[x, u], {u, 0, t - x}]]]
P22 = Function[{t, s},
  Exp[-NIntegrate[mu23[t, u, D] + mu24[t, u, P], {u, 0, s - t}]]]
P33 = Function[{s, r, K}, Exp[-NIntegrate[mu34[s, u, K], {u, 0, r - s}]]]
```

levá strana první rovnice:

```
U1T = Function[{x, AA},
  NIntegrate[(t - 75.1)mu12[t, 0, AA]P11[x, t, AA], {t, x, 120}]]
```

numerické řešení první rovnice soustavy (5.17) s počátečními podmínkami pro neznámou AA a dosažený výsledek:

```
FindRoot[U1T[xxx, AA, DD, P] == 0, {AA, 0.005, 0.7},
MaxIterations -> 300, WorkingPrecision -> 6]
```

```
{AA -> 0.0259626236629343}
```

Nyní známe hodnotu parametru A , vypočteme z druhé rovnice hodnotu K . Opět použijeme známé hodnoty DD a P a vstupní věk $x = 65$ let.

```
DD = 0.188955
P = 0.335018
x = 65
A = 0.0259626
```

intenzity přechodu:

```
muad = Function[{x, t}, 1.31275*10^(-7)*Exp[0.145961*(x + t)]]
mu14 = Function[{x, t}, 9.4116*10^(-5)*Exp[0.084554*(x + t)]]
```

```
mu12 = Function[{x, t}, A + muad[x, t]]
mu24 = Function[{x, t}, P*mu14[x, t]]
mu23 = DD
mu34 = Function[{x, t, K}, K + mu14[x, t]]
```

pravděpodobností setrvání ve stavech 1, 2 a 3:

```

P11 = Function[{x, t},
  Exp[-NIntegrate[mu12[x, u] + mu14[x, u], {u, 0, t - x}]]]
P22 = Function[{t, s},
  Exp[-NIntegrate[mu23 + mu24[t, u], {u, 0, s - t}]]]
P33 = Function[{s, r, K},
  Exp[-NIntegrate[mu34[s, u, K], {u, 0, r - s}]]]

```

levá strana druhé rovnice:

```

U2R = Function[{s, K},
  NIntegrate[(r - s)mu34[r, 0, K]P33[s, r, K], {r, s, 120}]]
U2S = Function[{t, K},
  NIntegrate[P22[t, s](s - t)(mu23 + mu24[s, 0])
  + mu23*U2R[s, K]), {s, t, 120}]]]

```

```

U2TLS = Function[{x, K},
  NIntegrate[mu12[t, 0]P11[x, t]U2S[t, K], {t, x, 120}]]]

```

pravá strana druhé rovnice:

```

U2TPS = Function[{x},
  8.11*NIntegrate[mu12[t, 0]P11[x, t], {t, x, 120}]]]

```

numerické řešení druhé rovnice soustavy (5.17) s počátečními podmínkami pro neznámou K a dosažený výsledek:

```

FindRoot[U2TLS[65, K] == U2TPS[65], {K, 0.1},
MaxIterations -> 300, WorkingPrecision -> 6]

{K -> 0.13345578650249523}

```

Náklady spojené s Alzheimerovou nemocí v pojištění dlouhodobé péče

Výpočet střední současné hodnoty dávek ze vztahu (6.5)

K výpočtu použijeme již známé hodnoty parametrů D (zde DD), P a K :

```

DD = 0.188955
P = 0.335018
K = 0.133456

```

intenzity přechodu:

```

muad = Function[{x, t}, 1.31275*10-7*Exp[0.145961*(x + t)]]
mu14 = Function[{x, t}, 0.65*2.5934*10-5*Exp[0.093605*(x + t)]]
mu24 = Function[{x, t}, P*mu14[x, t]]
mu34 = Function[{x, t}, K + mu14[x, t]]

```

pravděpodobnosti setrvání ve stavech 1, 2 a 3:

```

P11 = Function[{x, t},
  Exp[-NIntegrate[muad[x, u] + mu14[x, u], {u, 0, t - x}]]]
P22 = Function[{t, s},
  Exp[-NIntegrate[DD + mu24[t, u], {u, 0, s - t}]]]
P33 = Function[{s, r},
  Exp[-NIntegrate[mu34[s, u], {u, 0, r - s}]]]

```

pravděpodobnosti přechodu ze stavů 1 a 2 do stavu 3:

```

P23 = Function[{x, y},
  NIntegrate[P22[x, t]*DD*P33[t, y], {t, x, y}]]
P13 = Function[{x, y},
  NIntegrate[muad[t, 0]P11[x, t](NIntegrate[DD*P22[t, s]P33[s, y],
  {s, t, y}]), {t, x, y}]]

```

řešení (6.5) pro $j = 1$ a dosažené výsledky:

```

Int1 = Function[{t, M},
  Exp[0.05t]NIntegrate[Exp[-0.05x]P13[M + t, M + x]Exp[0.05x],
  {x, t, 120 - M}]]
{Int1[0, 60], Int1[0, 65], Int1[0, 70], Int1[0, 75]}
{1.32947509589012, 1.33817582710146, 1.34339912030708, 1.33844872951509}

```

řešení (6.5) pro $j = 2$ a dosažené výsledky:

```

Int2 = Function[{t, M},
  Exp[0.05t]NIntegrate[Exp[-0.05x]P23[M + t, M + x]Exp[0.05x],
  {x, t, 120 - M}]]
{Int2[0, 60], Int2[0, 65], Int2[0, 70], Int2[0, 75]}
{6.53633821852151, 6.15727214709736, 5.67316269623985, 5.08128529467138}

```

řešení (6.5) pro $j = 3$ a dosažené výsledky:

```

Int3 = Function[{t, M},
  Exp[0.05t]NIntegrate[Exp[-0.05x]P33[M + t, M + x]Exp[0.05x],
  {x, t, 120 - M}]]
{Int3[0, 60], Int3[0, 65], Int3[0, 70], Int3[0, 75]}
{6.93935905574528, 6.69337159334036, 6.36207187242755, 5.93212389774579}

```