Epidemiologické modely

Tématem letošní matematiky je biologie. Pokusíme se totiž seznámit s aktuálním tématem – epidemiemi. Nebojte, nebudeme po vás vyžadovat žádné znalosti o virech a bakteriích, ani od vás nebudeme chtít účinnou vakcínu (od toho máte přece v týmu biologa). Místo toho se podíváme na to, jak co nejlépe popsat vývoj epidemií v populaci a za jakých podmínek epidemie vůbec vznikají.

Ke studiu matematických modelů epidemií budeme muset pracovat s diferenciálními rovnicemi. To je samozřejmě téma vysoko nad rámec středoškolské matematiky, proto po vás znalosti derivací a diferenciálních rovnic nebudeme vyžadovat. Právě naopak, v první části tohoto textu se vám tyto pojmy pokusíme vysvětlit.

Úmluva: Proměnné funkcí budeme v tomto textu označovat t, abychom zdůraznili, že proměnnou v epidemiologických modelech bývá čas.

Derivace

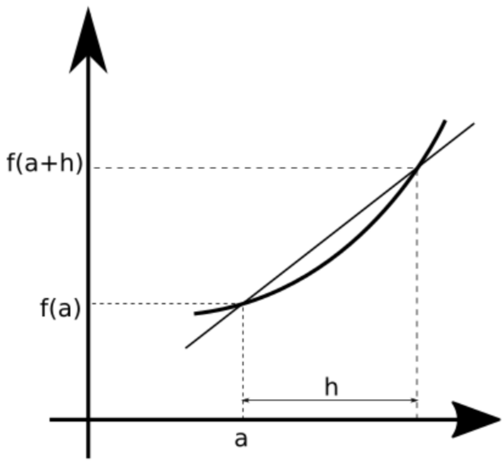
Definice: Buď a reálné číslo a $f(t)$ funkce. Pokud existuje limita

$$\lim_{h \to 0} \frac{f(a+h) - f(a)}{h},$$

pak tuto limitu nazýváme derivace funkce f v bodě a a značíme ji $f'(a)$.
Poznámka: Alternativní vzorec pro výpočet derivace je

$$f'(a) = \lim_{t \to a} \frac{f(t) - f(a)}{t - a}.$$

Lze ukázat, že obě limity vyjdou stejně.



Obrázek 1: Sečna, která protíná graf funkce f v bodech a a $a + h$.

Všimněme si, že zlomek $\frac{f(a+h)-f(a)}{h}$ určuje směrnici přímky, která protíná graf funkce f v bodech a a $a+h$ (jako na obrázku 1). Pokud se budeme s h blížit k nule, bude se tato přímka blížit k tečné přímce funkce f v bodě a. Derivaci funkce lze proto interpretovat jako směrnici tečné přímky k funkci f v bodě a. Na derivaci se proto dá nahlížet také jako na okamžitou rychlost, se kterou se v bodě a mění funkční hodnota funkce f.

Věta – Vlastnosti derivace

a) Mějme funkce f, g, číslo c a bod a takový, že $f'(a)$ a $g'(a)$ existují. Potom platí
$$(f+g)'(a) = f'(a) + g'(a) \text{ a } (cf)'(a) = cf'(a).$$

b) Buď $f(t) = t^n$ pro nějaké přirozené číslo n. Potom v každém bodě a platí $f'(a) = na^{n-1}$.

Důkaz:

a) Pomocí toho, že limita součtu je součet limit, pokud jsou tyto limity definované, dostáváme
$$(f+g)'(a) = \lim_{h\to 0} \frac{(f(a+h)+g(a+h)) - (f(a)+g(a))}{h} =$$
$$\lim_{h\to 0} \frac{f(a+h)-f(a)}{h} + \lim_{h\to 0} \frac{g(a+h)-g(a)}{h} = f'(a) + g'(a).$$
Dále platí také
$$(cf)'(a) = \lim_{h\to 0} \frac{cf(a+h)-cf(a)}{h} = c\lim_{h\to 0} \frac{f(a+h)-f(a)}{h} = cf'(a).$$

b) Protože platí $t^n - a^n = (t-a)(t^{n-1} + t^{n-2}a + ... + ta^{n-2} + a^{n-1})$, dostáváme z alternativního vzorce
$$f'(a) = \lim_{t\to a} \frac{t^n - a^n}{t-a} = \lim_{t\to a} \frac{t-a}{t-a}(t^{n-1} + t^{n-2}a + ... + ta^{n-2} + a^{n-1}) =$$
$$\lim_{t\to a} t^{n-1} + t^{n-2}a + ... + ta^{n-2} + a^{n-1} = na^{n-1}$$

□

Důležitým nástrojem při práci s derivacemi je následující věta, kterou si uvedeme bez důkazu.

Věta – Lagrangeova o střední hodnotě
Buď f spojitá funkce na intervalu $[a,b]$, která má v každém bodě intervalu (a,b) derivaci. Potom existuje $c \in (a,b)$ takové, že
$$f'(c) = \frac{f(b)-f(a)}{b-a}.$$

Úloha 1:

a) Ukažte, že derivace konstantní funkce je ve všech bodech 0.

b) Nalezněte dvě různé funkce, které mají stejnou derivaci

c) Ukažte, že spojitá funkce f, která má v každém vnitřním bodě intervalu I nulovou derivaci, je konstantní na I.

Je důležité uvědomit si, že derivace nemusí být definovaná v každém bodě. Uvažme například absolutní hodnotu (tedy funkci $f(t) = |t|$) – je jednoduché rozmyslet si, že ve všech záporných bodech je derivace rovna -1 a ve všech kladných bodech je rovna 1. Pokud bychom chtěli určit derivaci v bodě 0, zjistili bychom, že pro kladná h je limita rovna 1, zatímco pro záporná je rovna -1. Limita tedy neexistuje a derivace absolutní hodnoty není v tomto bodě definována.

Úmluva: Ve zbytku tohoto textu budeme o každé funkci předpokládat, že má derivaci v každém bodě svého definičního oboru (a tedy je spojitá).

Následující tvrzení nám říká, jak můžeme pomocí derivací přibližně určit průběh funkce.

Věta – Derivace a průběh funkce
Mějme funkci f a nějaký bod a z definičního oboru této funkce. Potom platí:

- Pokud $f'(a) > 0$, pak je funkce na okolí bodu a rostoucí.
- Pokud $f'(a) < 0$, pak je funkce na okolí bodu a klesající.
- Pokud má funkce f v bodě a svůj lokální extrém (maximum nebo minimum) a derivace je definována, potom $f'(a) = 0$.

Idea důkazu: Pokud je derivace v bodě a kladná, potom z alternativního vzorce víme, že $\frac{f(t)-f(a)}{t-a} > 0$ pro všechna t z nějakého okolí bodu a. Čitatel i jmenovatel mají tedy stejné znaménko, a pro bod t z okolí a platí $t < a \Rightarrow f(t) < f(a)$ a $t > a \Rightarrow f(t) > f(a)$, funkce je tedy rostoucí. Tvrzení pro zápornou derivaci se ukáže skoro stejně. Pokud má funkce v bodě a extrém, potom není v bodě a rostoucí, ani klesající a derivace v bodě a tedy buď neexistuje, nebo je 0.

$\square$

Příklad: Nalezněme lokální extrémy funkce $f(t) = t^2 - 2t + 1$. Pomocí vlastností derivace víme, že ve všech bodech je $f'(t) = 2t - 2$. Jediný bod, ve kterém je derivace nulová, je $t = 1$. Snadno si můžeme všimnout, že pro $t < 1$ je derivace záporná (funkce je klesající) a pro $t > 1$ je derivace kladná (a funkce je tedy na tomto intervalu rostoucí). Díky tomu dojdeme k závěru, že funkce f má v bodě $t = 1$ lokální minimum.

POZOR! To, že je derivace v nějakém bodě rovná nule neznamená, že má funkce v tomto bodě lokální extrém. Například funkce $f(t) = t^3$ má derivaci $f'(t) = 3t^2$, derivace je tedy nulová v 0, ale my víme, že tato kubická funkce je rostoucí na celém svém definičním oboru.

Úloha 2: Nalezněte lokální extrémy funkce $f(t) = t^4 + 2t^3 + 10$ a určete, na kterých intervalech je funkce rostoucí a klesající.

Poznámka: Jedna z nejdůležitějších funkcí v diferenciálních rovnicích je exponenciální funkce, protože pro její derivaci platí

$$(e^{kt})' = ke^{kt},$$

kde k je nějaká konstanta. Derivaci exponenciály berte jako fakt, její odvození je totiž nad rámec tohoto textu.

Diferenciální rovnice

Podobně jako v rovnicích, které znáte ze střední školy, hledáme hodnotu nějaké neznámé, tak i v diferenciálních rovnicích budeme hledat neznámé. Těmi však nebudou čísla, ale funkce a v rovnicích budou vystupovat tyto neznámé funkce, jejich derivace a jejich proměnné. Příkladem diferenciálních rovnic s neznámou funkcí $X(t)$ jsou třeba

$$(1)\ X'(t) = 2t - 2,$$

$$(2)\ X'(t) = X(t).$$

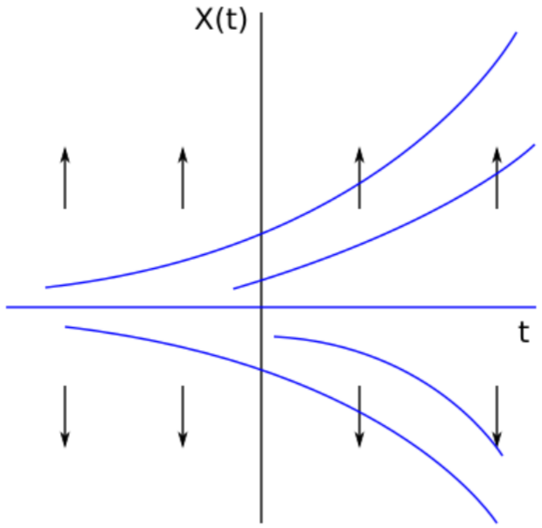
Z řešeného příkladu v minulé kapitole si můžeme všimnout, že funkce $f(t) = t^2 - 2t + 1$ je řešením rovnice (1). Z poznámky na konci kapitoly potom vidíme, že exponenciální funkce e^t řeší rovnici (2). Není složité si všimnout, že řešení diferenciální rovnice není určené jednoznačně (to plyne z nejednoznačnosti derivace).

Základní poznatek z teorie diferenciálních rovnic je *Peanova věta*, která nám říká, že pokud je $X'(t)$ jediný výraz na levé straně rovnice a pravá strana rovnice je spojitá a neobsahuje derivaci X, potom každým bodem, pro který to dává smysl, prochází nějaké řešení.

Samotné řešení diferenciálních rovnic je docela složité, proto se tím zatěžovat nebudeme. Místo toho se naučíme takzvanou kvalitativní analýzu – z tvaru diferenciální rovnice se pokusíme vykoukat vlastnosti řešení. Uvažme znovu rovnici

$$X'(t) = X(t).$$

V předchozí kapitole jsme si řekli, jak spolu souvisí průběh funkce a její derivace, proto pro nás už nebude problém určit oblasti, na kterých je řešení rovnice rostoucí a klesající, případně kde má maximum. Vidíme, že $X'(t) < 0$ právě tehdy, když $X(t) < 0$ a řešení je klesající pod osou t. Analogicky dostaneme, že řešení je rostoucí nad osou t. Dále si všimněme, že konstantní funkce $X(t) = 0$ je také řešení této rovnice (konstantní řešení budeme nazývat také stacionární řešení). Řešení diferenciální rovnice jsme na základě těchto informací zkusili načrtnout v obrázku 2.



Obrázek 2: Náčrtek všech možných řešení diferenciální rovnice $X'(t) = X(t)$. Šipky znázorňují, jestli má řešení v dané oblasti na základě znaménka derivace růst, nebo klesat. Prozradíme vám, že řešení této rovnice jsou právě funkce $f_k(t) = ke^t$ pro libovolné reálné číslo k.

Poznámka: Abychom byli úplně hotovi, bylo by dobré říct, že se na sebe žádná řešení nenapojují ani nevětví. Formálně správně bychom k tomu museli použít *Pickardovu větu.* My místo toho neformálně řekneme, že v celém zbytku tohoto textu budou diferenciální rovnice splňovat Pickardovu i Peanovu větu, tedy že každým bodem bude procházet právě jedno řešení diferenciální rovnice (tím vylučujeme napojování).

Příklad: Proveďme kvalitativní analýzu rovnice

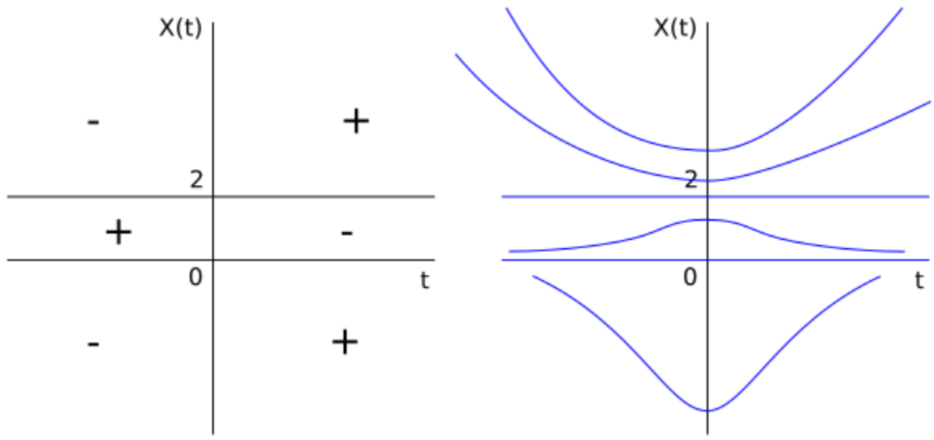
$$X'(t) = tX(t)(X(t) - 2).$$

Nejprve určíme konstantní řešení – Z rovnice jde vidět, že $X'(t) = 0$ pro všechna t právě tehdy, když $X(t) = 0$ nebo $X(t) = 2$. Derivace je nulová také pro $t = 0$, v tomto bodě bude tedy řešení rovnoběžné s osou x, ve zbývajících bodech určíme znaménko derivace. Na obrázku 3 potom naleznete přibližně načrtnutý průběh řešení.

Úloha 3: Proveďte kvalitativní analýzu následujících diferenciálních rovnic (tedy určete stacionární řešení, oblasti, kde jsou řešení rostoucí a klesající a načrtněte zhruba průběh řešení):

a) $X'(t) = (1 - X(t))(X(t) + 2)$

b) $X'(t) = (X(t))^2 + t^2 - 1$



Obrázek 3: Znaménko derivace a načrtnutý průběh funkce. Vidíme, že pro $t = 0$ mají řešení lokální extrémy.

K epidemiologickým modelům by nám bohužel samotné rovnice nestačily, budeme se muset ještě podívat na autonomní soustavy diferenciálních rovnic. To je speciální typ soustavy diferenciálních rovnic, ve kterých nevystupuje proměnná t.

Řešení takové soustavy má následující důležitou vlastnost; pokud je dvojice funkcí $(X(t), Y(t))$ řešením autonomní soustavy a pro pevně zvolený čas t_0 platí $(X(t_0), Y(t_0)) = (X_0, Y_0)$, potom je řešením i dvojice funkcí $(X_s(t), Y_s(t))$ taková, že $(X_s(t), Y_s(t)) = (X(t-s), Y(t-s))$ a platí $(X_s(t_0+s), Y_s(t_0+s)) = (X_0, Y_0)$. Jinými slovy, pokud posuneme řešení autonomní rovnice o pevně zvolený čas s, dostaneme opět řešení rovnice. To nám umožňuje provádět kvalitativní analýzu i u soustav autonomních rovnic.

Mějme řešení $(X(t), Y(t))$ autonomního systému rovnic, které se v čase t_0 nachází v bodě (X_0, Y_0). Potom množina všech dvojic $(X(t), Y(t))$ tvoří nějakou křivku v rovině. Z jednoznačnosti řešení diferenciálních rovnic navíc víme, že každé řešení procházející bodem (X_0, Y_0) je pouze časově posunuté řešení $(X(t), Y(t))$ a bude proto tvořit stejnou křivku. Cílem naší kvalitativní analýzy potom bude takové křivky načrtnout (ideálně pro všechny body (X_0, Y_0))

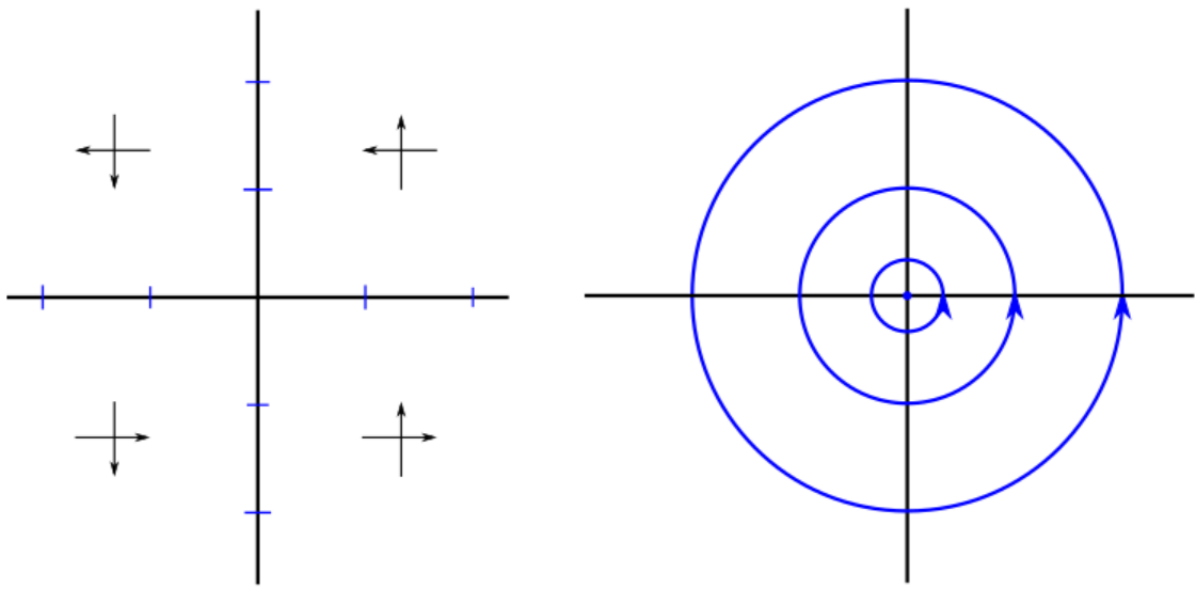
Uvažujme soustavu diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned} X'(t) &= -Y(t) \\ Y'(t) &= X(t). \end{aligned}$$

Řešení této soustavy je dvojice funkcí $X(t) = c_1 \cos t - c_2 \sin t$, $Y(t) = c_1 \sin t + c_2 \cos t$ pro libovolné dvě konstanty c_1, c_2 (pokud umíte derivovat trigonometrické funkce, můžete si to snadno ověřit, v opačném případě to považujte za zajímavý fakt).

Při kvalitativní analýze budeme postupovat obdobně, jako kdybychom měli jedinou rovnici. Nejprve určíme konstantní řešení (ta budeme u soustav nazývat stacionárním bodem, protože množina všech možných $(X(t), Y(t))$ pro konstantní funkce je jediný bod). Aby $X(t)$ byla konstantní funkce, musí být $X'(t) = 0$ pro všechna t. To nastane právě tehdy, když $Y(t) = 0$. Analogicky $Y(t)$ bude konstantní funkce právě tehdy, když $X(t) = 0$. Našli jsme tedy jediný konstantní bod $(0, 0)$.

Dále určíme oblasti, na kterých jsou funkce $X(t), Y(t)$ rostoucí a klesající. Ze znaménka derivace vidíme, že funkce $X(t)$ je rostoucí pro $Y(t) < 0$ a klesající pro $Y(t) > 0$, analogicky $Y(t)$ je rostoucí pro $X(t) > 0$ a klesající pro $X(t) < 0$. Nyní tedy můžeme načrtnout křivky $(X(t), Y(t))$ do kartézské soustavy souřadnic, na osu x budeme nanášet hodnoty funkce $X(t)$ a na osu y hodnoty funkce $Y(t)$ – viz obrázek 4.



Obrázek 4: Kvalitativní analýza autonomní soustavy diferenciálních rovnic. Vlevo jsme určili oblasti, kde příslušné funkční hodnoty rostou a klesají (znázorněno šipkami) – na osách rovné čáry symbolizují nulovou derivaci příslušné funkce (tedy že zde tato funkce ani neroste, ani neklesá a tedy protíná osu kolmo). Vpravo jsou potom načrtnutá řešení, šipky v této části určují časový průběh křivek.

Na základě naší kvalitativní analýzy není vidět, že řešení budou tvořit právě kružnice – spirála by odpovídala naší kvalitativní analýze stejně dobře. Z řešení, které jsme si uvedli na začátku jako zajímavost, si ale můžeme všimnout, že platí

$$X^2(t) + Y^2(t) = c_1^2(\cos^2 t + \sin^2 t) + c_2^2(\sin^2 t + \cos^2 t) = c_1^2 + c_2^2,$$

což jsou obecné rovnice kružnic se středy v počátku.

Epidemiologický model SIR

Nyní se tedy konečně pokusíme odvodit soustavu diferenciálních rovnic, které popisují průběh epidemie v populaci a na základě těchto rovnic vyvodit nějaké závěry. Budeme pracovat se třemi neznámými funkcemi:

$S(t)$ – počet zdravých jedinců, kteří mohou onemocnět (*susceptible*).

$I(t)$ – počet infekčních lidí (*infectious*).

$R(t)$ – počet lidí, kteří se už nakazit nemůžou a nejsou infekční (*removed*).

Všimněme si, že číslo N(t)=S(t)+I(t)+R(t) je velikost populace v čase t. Budeme předpokládat následující:

a) Člověk, který se nemocí jednou nakazí, se stává imunní. To je docela rozumný předpoklad, protože po prodělání nemoci má každý člověk aspoň krátkodobou imunitu a s trochou štěstí bude tato krátkodobá imunita dost dlouhá na to, abychom s ní mohli pracovat jako s trvalou imunitou.

b) Do populace nepřibývají noví jedinci. Zanedbáváme tedy migraci a narození nových jedinců.

c) Pravděpodobnost kontaktu libovolných dvou jedinců za jednotku času je stejná, označme si ji jako $a > 0$, a nakažený člověk má šanci $b > 0$ nakazit náchylného člověka při kontaktu.

d) Za jednotku času se vyléčí zlomek $\alpha > 0$ z nakažených. To odpovídá průměrné délce nemoci $\frac{1}{\alpha}$.

Poznámky: Předpoklad c) je vhodný pro zkoumání kapénkových infekcí, ale v jiných případech může být naprosto nepoužitelný. Například u pohlavně přenosných nemocí nemůžeme předpokládat, že se lidé potkávají náhodně a vždy se stejnou pravděpodobností. Dále když v předpokladu d) říkáme *vyléčí se*, myslíme tím spíš přestane být infekční. Taková osoba pořád může trpět komplikacemi, případně později umřít na zápal plic, ale z našeho pohledu už spadá do přihrádky R.

Z předpokladu c) vidíme, že infekční jedinec za jednotku času potká aS náchylných jedinců a nakazí tedy abS lidí. Označme $\beta = ab$ a můžeme formulovat diferenciální rovnici pro S (počet náchylných jedinců klesá stejně rychle, jako roste počet infekčních):

$$S'(t) = -\beta S(t)I(t).$$

Protože jsme si v d) řekli, že za jednotku času ubude αI osob z počtu nakažených, dostáváme pro I rovnici

$$I'(t) = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t).$$

A protože počet lidí, kteří se už nakazit nemohou, přibývá stejně, jak počet infekčních ubývá, můžeme formulovat epidemiologický model SIR:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \\ R'(t) &= \alpha I(t) \end{aligned}$$

Úloha 4: Ukažte, že velikost populace je v našem modelu konstantní.

Třetí rovnice je z našeho pohledu docela nezajímavá, při kvalitativní analýze se proto zaměříme pouze na první dvě rovnice. Pokud na osu x budeme nanášet hodnoty $S(t)$ a na osu y hodnoty $I(t)$, můžeme si všimnout, že nás vlastnosti tohoto systému rovnic budou zajímat jenom v prvním kvadrantu (záporné počty osob nedávají smysl).

Úloha 5: Uvažujme popsání os jako výše. Proveďte kvalitativní analýzu rovnic pro $S(t), I(t) \geq 0$:

- Určete stacionární body
- Určete chování řešení na osách
- Určete oblasti, kde jsou hodnoty I a S rostoucí a klesající
- Rozhodněte, jestli funkce $I(t)$ někde nabývá svého lokálního extrému. Pokud ano, určete jeho typ.

Řekneme, že epidemie vzniká, pokud se zvětšuje počet nakažených.

Úloha 6: Uvažujme počáteční podmínku $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ a $R(0) = 0$. Načrtněte přibližný průběh řešení pro $t \geq 0$ s těmito počátečními podmínkami. Dále určete, pro které hodnoty S_0 vzniká epidemie. Předpokládejte, že pro velikost populace platí $N > \frac{\alpha}{\beta}$.

Na základě tohoto náčrtku by mělo jít odvodit, že

$$\lim_{t\to\infty} I(t) = 0.$$

To nám víceméně říká, že na konci epidemie nebudou v populaci žádní nemocní. Co nás zajímá mnohem více, je hodnota

$$S_\infty := \lim_{t\to\infty} S(t).$$

Pokud totiž $S_\infty = 0$, znamená to, že se během epidemie nakazí úplně celá populace a důvod, proč epidemie zanikla, je, že se už neměl kdo nakazit. My si ale ukážeme, že ve skutečnosti v našem modelu platí $S_\infty > 0$. K tomu nám pomůže následující funkce (log označuje přirozený logaritmus):

$$V(X(t), Y(t)) = \frac{\alpha}{\beta} \log X(t) - X(t) - Y(t).$$

Pro derivaci této funkce vzhledem k proměnné t platí[1]

$$V'(X(t), Y(t)) = \frac{\alpha}{\beta} \frac{1}{X(t)} X'(t) - X'(t) - Y'(t).$$

Úloha 7: Ukažte, že pokud jsou funkce $S(t)$ a $I(t)$ řešením našeho modelu, pak je funkce $V(S(t), I(t))$ konstantní.

Z toho už plyne, že křivky zadané rovnicí $\frac{\alpha}{\beta} \log S - S - I = c$ pro libovolnou konstantu c jsou právě ta řešení, která jste měli za úkol v úloze 6 načrtnout. Na základě toho bychom měli být schopni vyřešit poslední úlohu.

Úloha 8: Uvažujme takové řešení $(S(t), I(t), R(t))$ našeho modelu, že $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ a $R(0) = 0$.

a) Pomocí hodnot S_0, N, α a β vyjádřete maximální hodnotu, kterou funkce $I(t)$ nabývá.

b) Ukažte, že limita $\lim_{t\to\infty} S(t)$ je konečná a nenulová.

Poznámka: Slavné a v novinách často omílané číslo $\mathcal{R}$ je definováno jako $\mathcal{R}(t) = S(t)\frac{\beta}{\alpha}$ a odpovídá průměrnému počtu lidí, které nakazí jedna infekční osoba během celého průběhu nemoci. Sami si určitě rozmyslíte, proč je z epidemiologického hlediska tak důležité, aby $\mathcal{R} < 1$.

[1] Pokud umíte derivovat logaritmus a složené funkce, můžete si to sami ověřit.