EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR

DINAMIKUS JÁRVÁNYTERJEDÉSI MODELLEK ANALÍZISE ÉS SZABÁLYOZÁSA

Szakdolgozat

Ambrus Alexandra Ilona

Matematika Bsc, Matematikai elemző szakirány

Témavezető: Szederkényi Gábor

Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar

Belső konzulens: Faragó István

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék

Budapest, 2020

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés **4**
1.1. Irodalmi áttekintés 4
1.2. Egyéni motiváció és a kitűzött feladat 8

2. Matematikai háttér áttekintése **9**
2.1. Közönséges differenciálegyenletek 9
2.2. Identifikálhatóság és paraméterbecslés 15

3. Modellezési háttér áttekintése **21**
3.1. Járványterjedési folyamatok 21
3.1.1. SIS 21
3.1.2. SIR 22
3.1.3. SEIR 23
3.2. Vakcinációs stratégia 24

4. Szimulációk, eredmények **25**
4.1. Modell leírása 25
4.2. Struktúrális identifikálhatóság 26
4.3. Paraméterbecslés 27
4.4. Szabályozás 31

5. Összefoglalás, értékelés és további munka **33**

Köszönetnyilvánítás

Szakdolgozatom elkészítésében szeretnék köszönetet mondani elsősorban a Témavezetőmnek és Konzulensemnek, akik a számomra legnehezebb időszakokban is mérhetetlen türelemmel és segítséggel tették lehetővé továbbhaladásom. Szeretnék még köszönetet mondani minden egyes olyan személynek, aki az elmúlt években hittek bennem, még akkor is, amikor én már teljesen reménytelennek tartottam a helyzetet. Ők mégis ott voltak és segítettek, ahol tudtak, elérték, hogy újra hinni kezdjek magamban.

1. Bevezetés

1.1. Irodalmi áttekintés

Az embereket mindig is fenyegették különböző betegségek. A járványok időbeli lefolyását ma már képesek vagyunk megfelelő pontossággal matematikailag felírni, modellezni [1] [2]. Emiatt lehetőségünk van további vizsgálatok elvégzésére. Így, akár számos fertőzés modelljét különböző tényezők figyelembe vételével szimulálni tudjuk annak érdekében, hogy következtetéseket vonjunk le a járvány jövőbeli folyamatáról. Természetesen utólagos analízisre is lehetőségünk van, vagyis az adott időszak adataiból a megfelelő paraméterek kiszámításával tudunk értékeléseket végezni. Megtudhatjuk, hogy milyen hatásai voltak, milyen tényezőkkel és hogyan tudtuk volna befolyásolni a folyamatot vagy a jövőben hogyan tudjuk másképp kezelni a történéseket. Hasznos információkat szerezhetünk a járvány tulajdonságainak vizsgálatával, amelyek megismerésével redukálni tudjuk őket sőt, akár teljesen meg is szüntetni azokat [3].

Ezek a dinamikus modellek egységes keretben rendszermodellként írhatók fel, mely a Gerzson és Pletl Irányítástechnika című könyve [4] szerint olyan valóságos vagy elképzelt, viszonylag jól elkülöníthető objektumok halmaza, melyekben a különböző anyag- és mozgásformák elemeit kölcsönhatások és kölcsönös összefüggések kapcsolják össze. Egyszerűbben úgy is megfogalmazhatjuk, hogy a rendszeroperátort külső, vagy másnéven bemenő jelekkel gerjesztjük és ez, úgynevezett válaszjeleket generál számunkra. Matematikailag a járványterjedési folyamatokat differenciálegyenlet rendszerekkel írhatjuk le [5]. Ezekben a függvényeink az időtől függenek – melynek jelölése t – hiszen az idő előrehaladtával szeretnénk egy adott egyedcsoportban bekövetkező járvány hatására létrejövő válaszokat leírni, hogy megtudjuk melyik csoportban hány egyed található egy adott időpontban. A modellekben megtalálható függvények az $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$ és az $R(t)$ [1] [2]. Az első vonatkozik a susceptible, vagyis az egészséges, fertőzhető egyedek számára. A második az exposed, akik már megfertőződtek, de maguk még nem fertőzőek. Az $I(t)$ jelöli az infected, azaz a megfertőzött egyedek számát, akik már a fertőzhető egyedekre át tudják vinni a fertőzést valamilyen formában. A legutolsó jelenti azon élőlényeket, akik már meggyógyultak, és nem tudják megfertőzni őket, mert védettséget szereztek az adott betegség ellen. Ez a védettség el is tűnhet egy bizonyos idő után. Ekkor az egyedek újra az elsőként említett kategóriába, az $S(t)$-be kerülnek.

Az ezen összetevőkből felépülő differenciálegyenletek és differenciálegyenlet-rendszerek több különböző tulajdonsággal rendelkeznek [6]. A továbbiakban megemlített jellemzők fellelhetőek a [7]-es cikkben, melyben a kinetikus rendszerek modellezéséről és vizsgálatáról kaphatunk átfogó képet. Ezek közül érdemes megemlíteni, hogy érvényes rájuk a polinomiális nemlinearitás, a megoldások nemnegativitása, amelyek hasznosnak bizonyulnak az elemzések során. Megmutathatjuk, hogy ezen kinetikus egyenletek lényegében nemnegatívak és beláthatjuk, hogy a nemnegatív kezdeti feltételekkel rendelkező struktúra megoldásai is ugyanebben a tartományban fognak maradni [8]-[11].

Egy járványterjedési folyamat működését formálisan kinetikus (vagy másnéven reakcióhálózati) modellel is tudjuk ábrázolni, melynek leírását szintén a [7]-es cikk alapján tudjuk értelmezni. A folyamatban szereplő átalakulások általánosan az alábbi formában is ábrázolhatók:

$$\sum_{j=1}^{m} A_{ij}X_j \xrightarrow{k_i} \sum_{j=1}^{m} B_{ij}X_j,\ i = 1,\dots,n.$$

Az m darab $X_1,\dots,X_m$ jelöli az n darab reakcióból álló hálózat egyedeit, az A_{ij} és B_{ij} sztociometriai együtthatók, melyek nemnegatív egészek, a $k_i > 0$, $i = 1,\dots,n$ pedig az i-edik reakcióhoz tartozó reakciósebességi állandóit. A bal oldal tartalmazza a reagenseket, a jobb oldal pedig az átalakulás során létrejövő termékeket. Egy kompaktabb alakban, a következőképpen is felírható:

$$AX \xrightarrow{k} BX,$$

ahol $X = [X_1,\dots,X_m]^T$ oszlopvektor jelenti – jelen esetünkben – az emberek egyedszámát a már fentebb említett kategóriákban minden t időpontban, $k = [k_1,\dots,k_n]^T \in [0,\infty)$ a reakciós rátákat tartalmazó oszlopvektor, az A, $B \in \mathbb{Z}^{n\times m}$ nemnegatív mátrixok, illetve m-ről és n-ről feltesszük, hogy legalább egy.

A k_i paramétereket rendszerint nem vagy nem megfelelő pontossággal ismerjük a fentiek alapján leírható rendszerből. Ugyanakkor ezek fontosak a modell a modell vizsgálatához, mivel mindegyiknek egyedi jelentése, fizikai jelentősége van a rendszerben. Azonban, ha adott időpillanatban léteznek mért adataink az egyes csoportokba tartozó egyedek számáról, akkor ezek ismeretében lehetőségünk van bizonyos ismeretlen paraméterek kiszámítására vagy becslésére. Fontos kérdés, hogy ezen paraméterek legalább elvben egyértelműen meghatározhatóak-e lokálisan vagy globálisan az adatokból. A válasz megadásával foglalkozik az identifikálhatóság témaköre [12]. A lineáris modell álljon elő a következő formában $G(x,k)$, ahol $k \in \mathbb{R}^n$ vektor, amely a számunkra ismeretlen paramétereket tartalmazza. Ez globálisan identifikálható lesz k^*-ban, ha igaz minden x-re, hogy $G(x,k) = G(x,k^*)$ megoldása csak a $k = k^*$ esetén lehetséges. Lokális identifikálhatóságról beszélünk, ha az identifikálhatóság nem a teljes paramétertérben,

hanem csak k^* egy környezetében teljesül. Az ismeretlen paraméterekről feltesszük azt is, hogy állandók.

Tegyük fel, hogy van egy olyan dinamikai rendszerünk, melyre igaz, hogy bemenete az $u(t) \in \mathbb{R}^r$, kimenete pedig az $y(t) \in \mathbb{R}^t$. Mégha a dinamika nem is ismert pontosan, de feltételezzük, hogy a modell a következő rendszerosztályba tartozik:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x(t), u(t), k) \\ y(t) &= h(x(t), u(t), k) \end{aligned} \tag{1}$$

Itt k a már említett paramétervektor, melynek minden egyes értéke egy konkrét relációt (rendszermodellt) ad meg a rendszer be- és kimenete között, $x(t) \in \mathbb{R}^m$ pedig az állapotváltozók vektora.

Ezeknek a fizikai jelentőséggel bíró, becsülendő értékeknek a megadott halmazon minden egyes újabb bemenő értékkel és az állapotegyenlettel új állapotfüggvényt adunk meg. Ezt az (1)-es egyenlet függvényébe behelyettesítve kapjuk meg a k paramétervektorhoz tartozó számított (szimulált) kimeneti értékeket:

$$\hat{y}(t|k) = h(x(t,k), u(t), k).$$

Minimálizálni szeretnénk az ezen paramétertől függő szimulált kimenet és a tényleges kimenet közötti különbséget, azaz elvárjuk, hogy $\varepsilon(t,k) = y(t) - \hat{y}(t|k)$ legyen minimális.

Összeségében tehát elmondhatjuk egy rendszerről, hogy felírható

$$g_i(u(t), y(t), x(t), k, p) = 0,\ i = 1, 2, \ldots, r \tag{2}$$

alakban. A g_i függvények a differenciálpolinomok. Itt az $u(t)$ és $y(t)$ jelöli a már említett mért ki- és bemeneti értékeket, $x(t)$ az állapotváltozókat, melyek a nem mért adatok leírásában adnak segítéget, k az ismeretlen paraméterek vektora. Erről tudjuk, hogy időinvariáns, vagyis igaz rá, hogy $\dot{k} = 0$, p pedig a differenciáloperátor. Ha csak egyetlen olyan k létezik, amely kielégíti a differenciálalgebrai egyenletünket, akkor a struktúra az adott kimeneti leképezéssel globálisan identifikálható. Identifikáció alatt azt értjük, hogy szeretnénk azonosítani a rendszerünket, azaz legalább közelítően meghatározni az (1)-es modellhez tartozó k paramétervektort a kimenetre (y) vonatkozó megfigyelések (mérések) alapján.

A rendszer- és irányításelmélet egyik fő tárgya, hogy adott rendszerek viselkedését általunk kívánt tulajdonságúvá, illetve adott szempontok és célok szerint optimálissá tegye [4]. Alapvető célunk, hogy a fertőző betegségek terjedését redukáljuk. Mivel nem mindig van elegendő tudásunk vagy megfelelő gyógyszerünk egy adott kórokozó ellen, ezért elengedhetetlen az alkalmas matematikai modelleink felírása és azok megértése ahhoz, hogy megfelően kontrollálni tudjuk az adott folyamatot [3], [13]-[15]. Ilyenkor szükséges megfelelő bemeneti függvények tervezésével befolyásolnunk azt. Ez a függvény lehet egy úgynevezett vakcinációs függvény, melynek segítségével szeretnénk, hogy minél kevesebb egyed fertőződjön meg, a gazdatestek, amelyek közvetítésével terjedésnek indulna egy adott járvány, immunitást szerezzenek az alkalmas vakcina által. A folyamatok ilyen tervezett befolyásolásával megfelelő számú egyed immunizálható a betegséggel szemben.

1.2. Egyéni motiváció és a kitűzött feladat

Az emberiség már régóta foglalkozik olyan témákkal, melyek mélyebb megismerésével tisztább képet kaphatunk a körülöttünk lévő világ vagy akár a saját testünk működéséről. Minél többet megtudtunk róluk, annál kíváncsibbak lettünk, hogy ezeket a megismert jelenségeket hogyan tudjuk befolyásolni, milyen eredményeket tudunk változtatásokkal elérni. A tudásvágy által motivált kutatók elérték, hogy számos súlyos betegségtől nem kell már tartanunk az életünk folyamán, mivel vagy teljesen eltűntek, vagy pedig oltások segítségével immunissá tudtunk válni [16]. Habár nem minden megbetegedésre tudunk gyógymódot találni, de elérhetjük, hogy bizonyos ideig fennálljon a védekezőképességünk egy adott betegség ellen. Mint tudjuk, a matematika jelenléte és használata minden tudományágban nélkülözhetetlen, ez alól az orvostudományok sem kivételek [2]. Segítségével akár végzetesnek tűnő eseményeket is képesek vagyunk még időben szimulálni és előrejelezni, láthatjuk, hogy egyes befolyásoló tényezők hozzáadása, elvétele vagy megváltoztatása milyen következményeket vonhat maga után. Így képesek lehetünk az adott terjedést megfékezni, megelőzni, vagy adott esetben felszámolni azt. Ezek a modellek egyaránt alkalmazhatóak egy ritka vírussal kapcsolatban, de akár a minden évben megújuló influenzajárvány esetében is. Meg tudjuk nézni a fertőző betegséget leíró rendszer segítségével, hogy attól függően, hogy hány ember fogja magát az ellene létrehozott védőoltással beoltatni, az hogyan befolyásolja a megbetegedett emberek számát egy adott populáción belül [3], [16]. Az előbbiekben felsorolt tevékenységek, elképzelések engem is sokszor gondolkodtatásra késztettek, hogy vajon egy ilyen projektben pontosan hogyan is tud részt venni egy matematikus, milyen tudással kell, hogy rendelkezzen az adott kutatási területről. Biológiai és a differenciálegyenletek iránt való érdeklődésemből fakadóan szerettem volna ezen gondolataim miatt egy ilyen témában elmélyülni s megtudni, hogy mért, valós adatok segítségével hogyan lehetséges megfelelő modelleket felírni és azok alapján pedig alkalmas következtetéseket levonni.

Ezek alapján tűztem ki a dolgozat következő részében leírt feladatot. A járványterjedési modellek felépítésének és a paraméterbecslő módszerek működésének megértése után [17], [18] egy, a tavalyi influenza időszak paramétereivel ellátott modellt szeretnék úgy szabályozni, hogy a megadott oltási rátával, a megbetegedett emberek számának maximuma ne érje el az ÁNTSZ honlapján [19] meghatározott járványküszöböt a lefolyási idő alatt .

2. Matematikai háttér áttekintése

2.1. Közönséges differenciálegyenletek

Differenciálegyenletekkel sok helyen találkozhatunk, a matematika több részterületén is alkalmazzák, ezért fellelhető más tudományágakban is, mint akár közgazdaságtan vagy biológia. De mik is azok a differenciálegyenletek? Milyen tulajdonságokkal rendelkeznek?

Ebben a fejezetben a közönséges differenciálegyenleteket és a hozzájuk tartozó alapvető fogalmakat, mint pédául a létezés és egyértelműség, stabilitás szeretném bemutatni, amelyek segítségével majd a továbbiakban dolgozni fogok [6].

2.1. Definíció. Legyen $F\colon \mathbb{R}^{n+2} \to \mathbb{R}$ folytonos függvény, ekkor $F\left(t, x(t) \dots x^{(n)}(t)\right) = 0$ feladatot n-edrendű közönséges differenciálegyenletnek nevezük.

2.2. Definíció. Legyen $f\colon \mathbb{R}^{n+1} \to \mathbb{R}^n$ folytonos függvény, ekkor $\dot{x}(t) = f(t, x(t))$ egy elsőrendű n változós explicit közönséges differenciálegyenlet, melynek megoldása az $x : \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$ függvény.

Bizonyos feltételek mellett ezek megoldásáról belátható, hogy egyértelműek, vagyis ha adott egy rendszer (t_0, p) értelmezéstartománybeli pont, akkor csak egy olyan megoldás van, amire $x(t_0) = p$. Ezt a feltételt nevezem kezdeti feltételnek. Az egyenletnek a megadott kezdeti feltétel mellett keressük a megoldását, ami létezik. A megoldás létezése és egyértelműsége ugyanúgy igaz lineráris differenciálegyenlet rendszerekre és azok egy speciális esetére, az állandó együtthatós lineáris egyenletrendszerekre is.

2.3. Definíció. Legyenek a következők: $I \subset \mathbb{R}$ nyílt intervallum, $A\colon I \to \mathbb{R}^{nxn}$ mátrix és $b\colon I \to \mathbb{R}^n$ folytonos függvény. Ekkor lineáris differenciálegyenlet rendszernek nevezzük az

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t) + b(t)$$

differenciálegyenlet rendszert, melynek megoldása az $x\colon I \to \mathbb{R}^n$, melyre igaz, hogy differenciálható.

2.4. Megjegyzés. Speciális esete, ha $b(t) = 0$, ekkor az egyenletrendszert homogénnek nevezzük vagy, ha $A(t) = B$ minden t-re konstans, akkor a már fent említett állandó együtthatós lineáris differenciálegyenlet rendszernek hívjuk.

2.5. Tétel. *Legyen a (2.3)-ban definiált differenciálegyenlet rendszer és $t_0 \in I$, $p_0 \subset \mathbb{R}^n$. Az egyenletrendszernek pontosan egy $x\colon I \to \mathbb{R}^n$ megoldása létezik, melyre igaz, hogy differenciálható, ha minden $t \in I$ és igaz, hogy $x(t_0) = p_0$.*

Ennek megoldásaira a következő két tétel igaz.

2.6. Tétel. *A homogén lineáris egyenlet megoldásai vektorteret alkotnak, vagyis ha $\varphi_1 \dots \varphi_n$ lineárisan független megoldások, akkor minden megoldás előáll $x(t) = c_1\varphi_1(t) + \dots + c_n\varphi_n(t)$ alakban, ahol $c_i \in \mathbb{R}$, $i = 1, \dots, n$ adott állandók.*

2.7. Definíció. Ha $\{\varphi_1(t), \dots \varphi_n(t)\}$ lineárisan függetlenek, akkor ezt alaprendszernek hívjuk. Alapmátrixnak nevezzük a következő mátrixot: $\psi(t) = (\varphi_1(t), \dots \varphi_n(t))$.

2.8. Tétel. *Ha a fent definiált homogén egyenletrendszernek alaprendszere $\{\varphi_1(t), \dots \varphi_n(t)\}$ és φ_0 az inhomogén egy megoldása (partikuláris megoldás), akkor az inhomogén egyenletrendszer összes megoldása előáll $x(t) = \varphi_0(t) + c_1\varphi_1(t) + \dots + c_n\varphi_n(t)$ alakban, ahol $c_i \in \mathbb{R}$, $i = 1, \dots, n$ tetszőleges állandók.*

Az utóbbi tétel bizonyítása azon alapul, hogy az $x - \varphi_0$ megoldása lesz a homogén egyenletrendszernek.

2.9. Tétel. *(Konstans variációs formula): Az $x(t_0) = p$ kezdeti feltételű $\dot{x}(t) = A(t)x(t) + b(t)$ inhomogén lineáris differenciálegyenlet teljes megoldása előállítható:*

$$x(t) = \psi(t_0)\psi(t_0)^{-1}p + \psi(t)\int_{t_0}^{t} \psi(t)^{-1}b(s)ds,$$

alakban, ahol a $\psi(t)$-n a homogén egyenlet alapmátrixát értjük.

2.10. Tétel. *Ha az egyenletrendszerünk előáll a következő alakban $\dot{x}(t) = Ax(t)$, ahol $A \subset \mathbb{R}^{n\times n}$ konstans mátrix, akkor az alaprendszere $\psi(t) = e^{At}$ alakú, azaz minden megoldás előáll $x(t) = e^{At}c$ alakban, ahol $c \in \mathbb{R}^n$ és $x(0) = c$.*

2.11. Megjegyzés. Legyen $A \in \mathbb{R}^{n\times n}$ esetén $e^A = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{A^k}{k!}$.

Még megemlítendőek a magasabb rendű lineáris differenciálegyenletek is, amelyeknél fontos észrevétel, hogy minden n-edrendű egyenlet egy n-változós elsőrendűvé tehető.

2.12. Definíció. Legyen $I \subset \mathbb{R}$ nyílt intervallum, $a_i, f\colon I \to R$ folytonos függvények, ahol $i = 0, \dots, (n-1)$. Ekkor n-edrendű inhomogén lineáris differenciálegyenletnek nevezzük az $x^n(t) + a_{n-1}x^{(n-1)}(t) + \dots + a_1(t)\dot{x}(t) = f(t)$ egyenletetet minden $t \in I$-re. Az $x\colon I \to \mathbb{R}$ ismeretlen, mely n-szer differenciálható.

2.13. Megjegyzés. Speciális esetei, amikor $f = 0$, ekkor homogén, $f \neq 0$, ekkor inhomogén, illetve ha az a_i függvények konstans függvények, akkor állandó együtthatósnak nevezzük az n-edrendű differenciális egyenletünket.

2.14. Definíció. Legyen $f\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$ Lipschitz-folytonos, azaz létezik $L > 0$ állandó, hogy

$$|f(t,p_1) - f(t,p_2)| \leq L|p_1 - p_2|$$

minden (t,p_1), $(t,p_2) \in \mathscr{D}$ pontra. Tekintsük a következő egyenletet $\dot{x}(t) = f(x(t))$, ahol $x\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$. Ezt nevezzük autonóm közönséges differenciálegyeletnek.

Ezekről tudjuk, hogy ha $\tau \in \mathbb{R}$ tetszőleges, akkor $y(t) = x(t+\tau)$ is megoldás lesz. Illetve legyen $\varphi(t,p)$ az $\dot{x}(t) = f(x(t))$, ahol $x(0) = p$ egyenletrendszer megoldása. Ekkor igaz, hogy $\varphi(t+s,p) = \varphi(t,\varphi(s,p))$ minden t,p,s-re ahol ez értelmes.

2.15. Definíció. A fentiek alapján motiválva a $\varphi\colon \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ folytonos függvényt dinamikai rendszernek nevezzük, ha teljesül:

(i) $\varphi(0,p) = p$

(ii) $\varphi(t+s,p) = \varphi(t,\varphi(s,p))$

Minden $t,s \in \mathbb{R}$ és minden $p \in \mathbb{R}^n$.

A rendszer pályáját és annak főbb tulajdonságait a következőképpen definiálhatjuk.

2.16. Definíció. A $\{\varphi(t,p)\colon t \in \mathbb{R}\} \in \mathbb{R}^n$ görbét a p pont pályájának nevezzük.

2.17. Definíció. Legyen φ a dinamikai rendszerünk. Ekkor egy $p \in \mathbb{R}^n$ pontot a rendszer stacionárius pontjának nevezünk, ha $\varphi(t,p) = p$ minden t időpontra.

2.18. Definíció. Egy p pont pályáját periodikusnak nevezzük, ha létezik olyan $T > 0$, hogy $\varphi(T,p) = p$ és p-re igaz, hogy nem egyensúlyi pont.

2.19. Definíció. Legyen $\varphi\colon \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ dinamikai rendszer. A p pont pályája stabil, ha minden $\varepsilon > 0$-hoz létezik olyan $\delta > 0$, hogy ha $|q-p| < \delta$, akkor $|\varphi(t,q) - \varphi(t,p)| < \varepsilon$ minden $t \geq 0$. Az említett p pont pályája aszimptotikusan stabil, ha stabil és $\lim_{n\to\infty} |\varphi(t,q) - \varphi(t,p)| = 0$. A pályát instabilnak mondjuk, ha nem stabil.

Alapvető célunk, hogy a stabilitást meg tudjuk határozni a differenciálegyenletből. Ezt tegyük állandó együtthatós lineáris differenciálegyenletből. Legyen adott egy $A \subset \mathbb{R}^{n\times n}$ mátrix ekkor tekinstük az $\dot{x}(t) = Ax(t)$ alakú rendszert. Ennek egyensúlyi pontja lesz az $x = 0$. Itt megemlítendő, hogy a stabilitása egyenértékű bármely másik megoldás stabilitásával.

Egy rendszer stabilitása összefüggésben van az $A \subset \mathbb{R}^{n\times n}$ mátrix sajátértékeivel. Az alábbi tételekkel meg is tudhatjuk, hogy miként.

2.20. Tétel. *Legyen $A \subset \mathbb{R}^{n\times n}$ mátrix, a rendszerünk $\dot{x}(t) = Ax(t)$ alakú. Ekkor a következők igazak.*

(i) *Ha létezik A-nak nemnegatív valósrészű sajátértéke, akkor $\dot{x}(t) = Ax(t)$ nem aszimptotikusan stabil.*

(ii) *Ha létezik A-nak pozitív valósrészű sajátértéke, akkor $\dot{x}(t) = Ax(t)$ instabil.*

(iii) *Ha létezik A-nak 0 valósrészű sajátértéke, mely többszörös gyöke a minimálpolinomnak, akkor $\dot{x}(t) = Ax(t)$ instabil.*

2.21. Megjegyzés. Minimálpolinomon értjük a legalacsonyabb fokú olyan normált polinomot, aminek gyöke az A mátrix.

2.22. Tétel. *Az $\dot{x}(t) = Ax(t)$ stabilitására vonatkozóan a következő 3 állítás ekvivalens:*

(i) *A rendszer aszimptotikusan stabilis.*

(ii) *Az A mátrix minden λ_i sajátértékére igaz, hogy $Re\lambda_i < 0$.*

(iii) *Létezik K, $\alpha > 0$, hogy $\left|e^{At}p\right| \leq Ke^{-\alpha t}\left|p\right|$ minden $p \in \mathbb{R}^n$ és minden $t > 0$-ra.*

2.23. Tétel. *Ekvivalensek a következők:*

(i) *$\dot{x}(t) = Ax(t)$ stabil.*

(ii) *Minden sajátértékre $Re(\lambda) \leq 0$ és $Re\lambda = 0$ esetén λ egyszeres.*

(iii) *Létezik $K > 0$ $\left|e^{At}p\right| \leq K\left|p\right|$ minden $t > 0$ és minden p-re.*

Most pedig nézzük meg azt az esetünket, amikor nemlineáris egyenlet egyesúlyi pontjának stabilitását szeretnénk eldönteni. Ezt tegyük linearizálással. A linearizált egyenletünk $\dot{y}(t) = Ay(t)$ alakban áll elő, ahol $A = f'(p)$. Ekkor a következő tétel igaz.

2.24. Tétel. *Legyen $p \in \mathbb{R}^n$ az $\dot{x}(t) = F(x(t))$ egyensúlyi pontja és legyen $f\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ differenciálható.*

(i) *Ha $f'(p)$ mátrix minden sajátértékére igaz, hogy $Re\lambda < 0$, akkor a p egyensúlyi pont aszimptotikusan stabilis.*

(ii) *Ha $f'(p)$ mátrixnak van $Re\lambda > 0$ sajátértéke, akkor a p egyensúlyi pont instabil.*

Ha az eddig leírtak egyikével sem tudom eldönteni a p pont stabilitást, akkor fordulhatunk Ljapunov tételeihez is.

2.25. Definíció. Legyen egy $V\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ differenciálható függvény és $x\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$ a differenciálegyenlet megoldása. Ekkor $V^* = V \circ x\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}$, deriváltja felírható a következő alakban:

$$\sum_{i=1}^{n} \partial_i V(x(t)) f_i(x(t)).$$

Ezt definiáljuk $L_f V(x(t))$-ként, Lie-deriváltként.

2.26. Tétel. *(stabilitás) Legyen f és p mint eddig. Ha létezik $V : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ differenciálható függvény amire igaz, hogy*

(i) *p szigorú lokális minimuma V-nek.*

(ii) $(L_f V) \leq 0$ *a p egy pontozott környezetében, ekkor p stabil.*

(iii) $(L_f V) < 0$ *a p egy pontozott környezetében, ekkor p aszimptotikusan stabil.*

2.27. Tétel. *(instabilitás) Definiáljuk f, p és V-t mint eddig. Ekkor*

(i) *p nem lokális minimuma V-nek.*

(ii) $(L_f V) \leq 0$ *a p egy pontozott környezetében, ekkor p instabil.*

A következőkben szereplő tételek és definíciók a nemnegatív modellek bevezetésében és viselkedésük megértésében játszanak szerepet [7], [9]-[11], . Számunkra azok az esetek lesznek fontosak, amikor a dinamikus rendszer invariáns a nemnegatív ortáns $\overline{\mathbb{R}}_+^n$ tekintetében. Ez annyit tesz, hogy az $x \in \mathbb{R}^n$ koordinátái nemnegatívak maradnak, ha a kezdeti bemenő vektorok is azok. Ha ezek teljesülnek, akkor nemnegatív rendszerről beszélünk.

2.28. Definíció. Legyen $x \in \mathbb{R}^n$, $\alpha_i \in \mathbb{Z}_0^+$. Ekkor a $\prod_{i=0}^{n} x_i^{\alpha_i}$-t monomnak nevezzük.

2.29. Definíció. Egy $\dot{x}(t) = f(x(t)$ dinamikai rendszert polinomiálisnak nevezünk, ha az $f(x(t))$ felírható $P(x(t))$ alakban, ahol $P(x(t)) = \sum_{i=0}^{n} a_i \prod_{j=0}^{s} x_j^{\alpha_j}$, a_i, $\alpha_j \in \mathbb{Z}_0^+$.

2.30. Definíció. Legyen $f = [f_1, \ldots, f_n]^T : D \subseteq \overline{\mathbb{R}}_+^n \to \mathbb{R}^n$. Ekkor az f-et lényegében nemnegatívnak nevezzük, ha igaz rá, hogy $f_i(x) \geq 0$ minden $i = 1, \ldots, n$-re és $x \in \overline{\mathbb{R}}_+^n$ akkor, ha $x_i = 0$, ahol x_i az i-edik elemét jelöli x-nek.

2.31. Tétel. *Tekintsük a következőket:*

(i) $A, B \in R^{m\times n}$ *nemnegatív mátrixok,*

(ii) $k \circ x^A$, *ahol a szorzás és a hatványozás komponensről komponensre végzendő, ahol* $k \in \mathbb{R}^m$ *paramétervektor.*

Ekkor ha az $f\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ *függvényt a következőképp definiáljuk* $f(x) = (B-A)^T(k \circ x^A)$, *akkor az* f *lokálisan Lipschitz-folytonos és lényegében nemnegatív.*

2.32. Megjegyzés. A mi esetünkben az egyenlet a következőképpen fog kinézni: $\dot{x}(t) = Mx(t)$, ahol $M = (B-A)^T KA$, $K = diag(k_1 \ldots, k_m)$ és $x^A = Ax$.

Egy nemnegatív lineáris és nemlineáris modell nemnegativitására szükséges és elégséges feltételek a következők.

2.33. Tétel. *Legyen* $\dot{x}(t) = Mx(t)$, *ahol* $M \in \mathbb{R}^{n\times n}$. *Ez lényegében nemnegatív mátrix akkor és csak akkor, ha az* M *diagonálisán kívül szereplő értékek nemnegatívak.*

2.34. Tétel. *Legyen* $M \in \mathbb{R}^{n\times n}$ *tetszőleges mátrix. Ekkor* $e^{tM} \geq 0$ *minden* $t \geq 0$ *esetén, amikor a* B *mátrix főátlóján kívüli elemei nemnegatívak, azaz az* $offdiagM \geq 0$. *(Ezt Metzler mátrixnak is nevezzük.)*

Bizonyítás. A szükségességet be tudjuk látni az alapján, hogy tudjuk, hogy e^{Mt} előáll a következő módon:

$$e^{Mt} = I + tM + \frac{t^2}{2!}M^2 + \ldots + \frac{t^n}{n!}M^n. \tag{3}$$

Ekkor, ha t elég kicsi $e^{tM} \approx I + tM + \mathcal{O}(t^2)$ és az exponenciális mátrix előjelét az M mátrix diagonálison kívüli elemeinek előjele fogja meghatározni.

Az elégségesség megmutatásához először is legyenek A és B kommutáló mátrixok, azaz $AB = BA$. Ekkor igaz, hogy $e^{t(A+B)} = e^{tA}e^{tB}$. Mivel $IM = MI$, ahol $I \in \mathbb{R}^{n\times n}$ egységmátrix, ezért tetszőleges $c \in \mathbb{R}$ esetén:

$$e^{tM} = e^{tcI+tM-tcI} = e^{t(cI+M)+(-tcI)} = e^{t(cI+M)}e^{-tcI}. \tag{4}$$

Ha $e^{t(cI+M)} \geq 0$ és $e^{-tcI} \geq 0$, akkor beláttuk az elégségességet is. Az e^{tcI} mátrix diagonálisában e^{tc} értékek állnak tetszőleges c esetén, szóval igaz, hogy $e^{-tc}I \geq 0$. Ha a c-t úgy választjuk, hogy $M + cI \geq 0$, vagyis c értéke legyen legalább akkora, mint az M főátlójában lévő legnagyobb abszolútértékű szám. Ekkor igaz lesz, hogy $e^{t(cI+M)} \geq 0$

Így igaz, hogy (4) jobb oldalán a szorzatban szereplő mátrixok nemnegatívak. Ezzel beláttuk az állításunk. □

2.35. Tétel. *Tegyük fel, hogy* $\overline{\mathbb{R}^n_+} \subset D$. *Ekkor ez egy invariáns halmaza az* $\dot{x}(t) = f(x(t))$, $x(t_0) = x_0$, $t \geq t_0$ *dinamikai rendszernek akkor és csak akkor, ha* $f\colon D \to \mathbb{R}^n$ *lényegében nemnegatív.*

2.36. Tétel. *Egy* $A \in \mathbb{R}^{n\times n}$ *mátrix lényegében nemnegatív akkor és csak akkor, ha* $e^{A(t-t_0)}$ *nemnegatív minden* $t > t_0$.

2.2. Identifikálhatóság és paraméterbecslés

A fenti tételek és definíciók alapján felépített rendszerek paramétereiről szeretnénk eldönteni, hogy elvileg lehetséges-e paramétereik értékeit egyértelműen meghatározni [12]. A (2) alakú egyenletnek általános alakja miatt elfajult megoldása is létezhet, így, ha a

$$h_l(y,u,x,k) \neq 0,\ l = 1,\dots,s \tag{5}$$

egyenletrendszerrel helyettesítjük, akkor h_l nemelfajulási feltételekre is igazak lesznek (2) tulajdonságai.

Igaz rájuk, hogy minden k_i, $i = 0,\dots,n$ paraméterre és u_j, $j = 1,\dots,m$ meghatároznak halmaz nem-elfajult megoldást, $\overline{x}(k,u)$, $\overline{y}(k,u)$, ezt modellstruktúrának nevezzük, ezt jelöljük $\mathscr{M}$-mel. A valós vagy komplex számok egy részhalmazát jelöljük $\mathscr{D}_{\mathscr{M}}$-mel. Továbbá igaz, hogy az u_j, $j = 1,\dots,m$ kontroláló jeleket nem korlátozza a (2) egyenlet.

Ezek alapján meghatározható a globális és lokális identifikálhatóság pontos definíciója.

2.37. Definíció. Az $\mathscr{M}$ modell struktúra globálisan identifikálható a k^* pontban a $\mathscr{D}_{\mathscr{M}}$ halmazon, ha léteznek olyan u^* bemeneti jelek, amelyekre igaz, hogy $\overline{y}(k^*,u^*) \neq \emptyset$ és $\overline{y}(k^*,u^*) \cap \overline{y}(k,u^*) \neq \emptyset$, $k \subset \mathscr{D}_{\mathscr{M}}$, akkor $k^* = k$.

2.38. Definíció. Az $\mathscr{M}$ modell struktúra lokálisan identifikálható a k^* pontban, ha létezik ennek egy olyan $\mathscr{D}_{\mathscr{M}}$ környezete olyan módon, hogy $\mathscr{M}$ globálisan identifikálható k^*-ban $\mathscr{D}_{\mathscr{M}}$-ra nézve.

Ahhoz, hogy meg tudjuk határozni, hogy milyen alakú rendszerekre igaz az előbbi két definíció, szükséges megismernünk további fogalmakat.

A polinomokat és deriváljainkat rangsorolni fogjuk az alábbi módon. Legyen $deg_v A$ a v változó fokszáma az A polinomban. Ezzel a polinom összes változóját és azok deriváljait sorba tudjuk rendezni. Rendelkeznie kell, azzal a tulajdonsággal, hogy $u^{(n)}$ rangja kisebb mint az $u^{(n+t)}$ rangja, illetve, ha $u^{(n)}$ rangja kisebb mint az $v^{(m)}$ rangja, akkor igaz lesz, hogy $u^{(n+t)}$ kisebb rangú mint $v^{(m+t)}$, ahol $t > 0$ és egész szám. Az A és B differenciálpolinomok közül alacsonyabb rangúnak tekintjük azt, amelyiknek a legmagasabb rendű deriváltja kisebb lesz mint a másiké. Az A legmagasabb rendű deriváltját nevezzük vezérnek, és jelöljük v_A-val.

2.39. Definíció. Azt mondjuk, hogy az F polinom részben csökkentett az A polinommal szemben, ha a v_A vezérével nincs megegyező rendű derivált F-ben, csökkentett, ha F részben csökkentett A-val szemben és v_A fokszáma kisebb az F-ben, mint az A-ban.

2.40. Definíció. Azon polinomhalmazokat, melyek egymással szemben csökkentettek, autocsökkentett halmazoknak nevezzük.

Az autocsökkentett halmazokat rangolsorolni tudjuk oly módon, hogy ha

$$A = A_1, \dots A_r \text{ és } B = B_1, \dots, B_s,$$

$k \in \mathbb{N}$ és $0 \leq k \leq min(s,r)$, és igaz, hogy $rankA_j = rankB_j$, $j = 0, \dots, k-1$, viszont $rankA_k < rankB_k$, akkor az A halmaz rangja alacsonyabb, mint a B halmazé. Az $r > s$ esetén, ha

$$rankA_j = rankB_j,\ j = 0, \dots, s,$$

akkor az A halmaz rangját mondjuk alacsonyabbnak.

2.41. Definíció. A differenciálpolinomok halmaza között létrehozható legkisebb autocsökkentett halmazt karakterisztikus halmaznak nevezzük.

2.42. Megjegyzés. A vezér legnagyobb hatványának együtthatóját iniciálnak, a vezér deriváltját elválasztónak nevezzük.

2.43. Definíció. Legyen $\Phi = \{\Phi_1, \dots, \Phi_n\}$ differenciál polinomok halmaza. Ekkor az ezáltal létrehozott és az összes differenciál polinomból álló differenciál ideál halmaz, melyet $[\Phi]$-vel jelölünk, előáll Φ tetszőleges elemeinek szorzásával, osztásával és differenciálásával.

2.44. Definíció. Ha minden p polinomról elmondható, hogy $p^m \in [\Phi]$, $m \in \mathbb{N}_0^+$, akkor Φ által generált tökéletes differenciál ideálról beszélünk, melynek jelölése $\sqrt{[\Phi]}$.

Legyen $\Phi = \{g_i \colon i = 1, \dots, r, \dot{k}_j \colon j = 1, \dots, d\}$.

A k_i paraméterek identifikálhatóságának ellenőrzéséhez rangsorolást állapítunk meg, mely a következőképpen történik. Mindig legalacsonyabban vannak a bemenetek és deriváltjaik, majd a paraméterek (szükség esetén ezek deriváltjai), végül legmagasabb rangsorolást kapják az állapotváltozók, hiszen őket szeretnénk eltávolítani az algebrai elimináció során.

2.45. Tétel. *Az előbbiekben meghatározott rangsorolással* $[\Phi]$ *karakterisztikus halmaza az*

$$\begin{gathered} A_1(u,y),\dots,A_p(u,y), \\ B_1(u,y,k_1),B_2(u,y,k_1,k_2),\dots,B_1(u,y,k_1,k_2,\dots,k_d), \\ C_1(u,y,k,x),\dots,C_n(u,y,k,x). \end{gathered} \tag{6}$$

formában áll elő.

Ez alapján 3 esetet figyelhetünk meg:

1. Néhány i esetében $B_i = \dot{k}_i$.
2. Minden B_i rendje 0 és foka 1 k_i-ben.
3. Minden B_i rendje 0 k_i-ben, és néhány B_j foka nagyobb egynél k_j-ben.

2.46. Tétel. *Legyenek a nemalfajulási feltételek, hogy a (6)-nek az elválasztója és iniciálja sem nulla. Ha karakterisztikus halmaza előáll az 1. esetben meghatározott formában, akkor a modell struktúránk egyik* k^* *helyen sem lokálisan identifikálható.*

2.47. Tétel. *Legyenek a nemalfajulási feltételek, hogy a (6)-nek az elválasztója és iniciálja sem nulla. Legyen* k^* *olyan, melyre létezik* (y,u,k^*,x) *nem-elfajult megoldás. Ekkor, ha az (6) karakterisztikus halmaza előáll a 2. esetben meghatározott formában, akkor a modell struktúránk globálisan identifikálható lesz* k^**-ban.*

2.48. Tétel. *Legyenek a nemalfajulási feltételek, hogy a (6)-nek az elválasztója és iniciálja sem nulla. Legyen* k^* *olyan, melyre létezik* (y,u,k^*,x) *nem-elfajult megoldás. Ekkor, ha az (6) karakterisztikus halmaza előáll a 3. esetben meghatározott formában, akkor a modell struktúránk lokálisan identifikálható lesz* k^**-ban bármely* $\mathscr{D}_{\mathscr{M}}$ *halmazra.*

Habár ezen paramétereket nem tudjuk mindig pontosan meghatározni a mérési adatok pontatlansága miatt, viszont optimalizációs algoritmusok segítségével lehetőségünk van becsülni őket.

A paraméterbecsléshez a szimulációkban is alkalmazott két módszernek a működését szeretném bemutatni a [17] és [18] cikkek alapján. A módszereket olyan problémákban alkalmaztuk, melyekben nemlineáris optimalizálási feladat megoldására volt szükség. Sokszor ezek nagyon műveletigényesek, vagy pedig nincs lehetőségünk a célfüggvény deriváltjait felhasználó módszereket alkalmazni. Az algoritmusok legjobban akkor működnek, amikor kevés változót szükséges meghatározni. Ezek direkt kereső módszerek, hiszen nincsen szükségünk a deriváltakról információra. Szeretnénk megoldani egy olyan nemlineáris optimalizálási problémát, ahol minimalizálni szeretnénk $f\colon \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ függvényt.

Nelder-Mead algoritmus

Az iteráció minden lépésében a szimplex módszert alkalmazza, speciálisan egy $N+1$ csúcsú konvex N dimenziós szimplexre és a csúcsokhoz rendelt függvényértékekre. Előzetesen szükségünk van négy együttható meghatározására, melyekre igazak az alábbi összefüggések:

$$R > 0, E > 1, E > R, 0 < K < 1 \text{ és } 0 < S < 1.$$

Az R a tükrözés, K az összehúzás, E a bővítés, míg S a zsugorítás paramétere. A standard algoritmus esetén ezeket a következőképpen határozzuk meg:

$$R = 1, E = 2, K = \frac{1}{2} \text{ és } S = \frac{1}{2}.$$

Az algoritmus egy iterációjának felépítése a következő.

1. Először is az $N+1$ csúcsot sorba rendezzük, mégpedig úgy, hogy teljesüljön az

   $$f(x_1) \leq \cdots \leq f(x_{N+1})$$

   egyenlőtlenség.

2. Ezután kiszámítjuk az $x_r = \overline{x} + R(\overline{x} - x_{N+1})$-t, ahol $\overline{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$. Ebből meghatározzuk $f(x_r)$ értékét. Ha igaz rá, hogy $f(x_1) < f(x_r) < f(x_n)$, akkor elfogadjuk és befejezzük az iterációt.

3. A következő lépésben, ha $f(x_r) < f(x_1)$, akkor kiszámoljuk az $x_e = \overline{x} + E(x_r - \overline{x})$-t. Ha $f(x_e) < f(x_r)$, akkor elfogadjuk x_e-t és befejezzük az iterációt, egyébként pedig x_r-t fogadjuk el.

4. Ha az az eset áll fenn, hogy $f(x_r) > f(x_N)$, akkor $\overline{x}$ és x_{N+1} közül a számunkra jobbikkal összehúzást hajtunk végre.

   (a) Abban az esetben, ha $f(x_N) < f(x_e) < f(x_{N+1})$, akkor $x_{oc} = \overline{x} + K(x_r - \overline{x})$. $f(x_{oc}) \leq f(x_r)$ teljesülése esetén elfogadjuk x_c-t, ellenkező esetben a következő, a zsugorítás lépésére ugrunk.

   (b) $f(x_r) \geq f(x_{N+1})$ teljesülésekor $x_{ic} = \overline{x} - K(\overline{x} - x_{N+1})$. Ha ekkor $f(x_{ic} < f(x_{N+1})$, akkor elfogadjuk x_{ic}-t és befejezzük az iterációt, máskülönben az ötödik lépésre ugrunk.

5. Kiértékeljük f-t a következőképpen meghatározott n darab pontban:

$$v_i = x_1 + S(x_i - x_1), \text{ ahol } i = 2, \ldots, N+1$$

Így megkaptuk az ezt követő iteráció által felhasznált pontokat, amelyek

$$x_1, v_2, \ldots, v_{N+1}.$$

Az optimalizációs algoritmus megállása az esetünkben kétféleképpen történt. Egy konvergenciát ellenőrző küszöbértékkel, illetve egy maximumiterációs számmal a végtelen ciklus elkerülése érdekében.

2.49. Megjegyzés. Hátránya, hogy az algoritmus konvergenciája elméleti szempontból nehezen vizsgálható, és léteznek olyan célfüggvények, amelyek szélsőértékeinek helyét a módszer bizonyos kezdeti értékek esetén nem képes meghatározni. Ennek ellenére identifikálható modellek és megfelelően informatív mérési adatok esetén a gyakorlati problémák jelentős részében gyorsan konvergál. Egyszerűsége és számítási hatékonysága miatt (N dimenziós paramétervektor esetén maximum $N+1$ célfüggvény-kiértékelés egy lépésben) gyakran alkalmazzák.

Parallel Pattern Search algoritmus

A módszer előzetesen kiválaszt az előre definiált pontokon egy függvényt, amely az algoritmus futása során globálisan fog konvergálni az egyensúlyi állapothoz.

Az iteráció kezdetén a lépés számlálót beállítjuk nullára, azaz $k = 0$. Kiválasztjuk a keresési irányok halmazát, $\mathscr{D} = \{d_1, \ldots d_p\}$, mely az egyszerűség kedvéért lehet

$$\mathscr{D} = \{e_1, \ldots e_n, -e_1, \ldots, -e_n\},$$

ahol e_i az i. egységvektor. Megállapítjuk a kezdő hossz szabályozó paramétert, ezt jelöljük $\Delta_0 > 0$-val. Az algoritmus leállási feltételeként meghatározzuk a tol toleranciát és végül a kezdő $x_0 \in \mathbb{R}^n$ pontot, melllyel meg is határozzuk, az $f(x_0)$-t.

Az algoritmus a k. lépésben az $x_k \in \mathbb{R}^n$ pont segítségével határozza meg a következő lépésbeli pontot, az x_+-t, melyre igaz, hogy $x_+ \subset \{x_k + \Delta_k d_i, i = 1, \ldots, p\}$ mégpedig a következő módon. Kiszámolja az $x_k + \Delta_k d_i$-t, majd meghatározza az $f(x_k + \Delta_k d_i)$ értékeket minden $i = 1, \ldots, p$-re. Az x_+-ra igaz lesz, hogy $f(x_+) = min\{f(x_k + \Delta_k d_i), i = 1, \ldots, p\}$. A konvergálás biztosításához elfogadunk minden $x_k + \Delta_k d_i$ pontot, amire igaz, hogy $f(x_k + \Delta_k d_i) < f(x_k)$. Ha egyik sem elégíti ki feltételeinket, akkor $x_{k+1} = x_k$-t és $\Delta_{k+1} = \frac{1}{2}\Delta_k$-t választunk a következő lépésben, egyébként pedig $x_{k+1} = x_k$ és $\Delta_{k+1} = \Delta_k$.

Ezt addig folytatjuk, amíg a megállási feltételünk nem teljesül, vagyis $\Delta_k < tol$. Ezen megoldás elfogadhatóságához még a következő definíciót kell elfogadni a keresési irányok halmazára:

2.50. Definíció. A $\{d_1, \dots d_p\}$ vektorhalmaz pozitívan feszíti ki $\mathbb{R}^n$-t, ha bármely $v \in \mathbb{R}$ felírható ezek nemnegatív lineáris kombinációjaként, vagyis minden $v \in \mathbb{R}$-re létezik $a_1, \dots a_p \geq 0$, hogy

$$v = a_1 d_1 + \dots + a_p d_p.$$

Érdemes megjegyezni, hogy az algoritmus általában nagyobb műveletigénnyel rendelkezik, mint a Nelder-Mead.

A módszer globális konvergenciájának belátásához legyen:

$$L(y) = \{x \colon f(x) \leq f(y)\}. \tag{7}$$

2.51. Tétel. *Legyen $L(x_0)$ kompakt halmaz. Ekkor* $\liminf_{k\to\infty} \Delta_k = 0$ *[20].*

2.52. Tétel. *Legyen $L(x_0)$ kompakt halmaz, f folytonosan differenciálható ezen halmaz környezetében és* $\liminf_{k\to\infty} \|\nabla f(x_k)\| \neq 0$. *ekkor létezik egy olyan $\Delta_{min} > 0$ konstans, hogy $\Delta_k > \Delta_{min}$ minden k értékre.*

2.53. Tétel. *Legyen $L(x_0)$ kompakt halmaz, f folytonosan differenciálható ezen halmaz környezetében. Ekkor igaz lesz az algoritmus által generált $\{x_k\}$ iteráltak sorozatára, hogy* $\liminf_{k\to\infty} \|\nabla f(x_k)\| = 0$.

Bizonyítás. Igazolása azon az ellentmondáson alapul, hogy ha feltesszük, hogy

$$\liminf_{k\to\infty} \|\nabla f(x_k)\| \neq 0,$$

akkor a 2.52 tétel állítása alapján létezni fog olyan $\Delta_{min} > 0$ konstans, hogy $\Delta_k > \Delta_{min}$ minden k értékre. Ekkor viszont látjuk, hogy ez ellentmond 2.51-ben megfogalmazottakkal. □

Ezen tételek teljesülése esetén a paraméterbecslő algoritmus biztosan konvergálni fog a célfüggvényhez.

3. Modellezési háttér áttekintése

Ebben a fejezetben arról szeretnék írni, hogy a járványterjedési modelleknek milyen fajtái vannak és azokat hogyan tudjuk felírni differenciálegyenletek segítségével, a felírt rendszerből milyen tulajdonságok nyerhetőek ki. Ha vakcinációt vezetünk be egy adott rendszerbe, az hogyan befolyásolja azt.

3.1. Járványterjedési folyamatok

Mivel minden járvány másképp fertőz – minden vírus és baktérium másképp reagál bizonyos tényezőkre – ezért nem tudjuk csak egyetlen modellel leírni a járványterjedéseket [16]. Sőt, egy rendszernek többféle változata is van, attól függően, hogy milyen külső és belső tényezőket veszünk még figyelembe. Ebben az alrészben szeretnék bemutatni pár főbb modellt és tulajdonságaikat [1], [2], [5]. Én az egyszerűség kedvéért zárt rendszerben, a populáció egyedszámának változását nem figyelembe véve írom fel modelljeinket a (2.31)-es tétel alapján.

Igaz lesz rájuk, hogy a változások összege 0-t fog adni, illetőleg a modellekbe szereplő függvények összege a vizsgált emberek számát, N-t fog adni, melyet a modellekben az egyszerűség kedvéért 1-nek veszek [3].

Érdemes még megemlíteni a rendszerek felírása előtt, hogy ezek egyensúlyi helyzetére a nemnegatív ortáns invariáns mivolta végett mindig lesz triviálisnak tekinthető egyensúlyi helyzet, amelyben a fertőzésnek kitett egyedek száma 0-val egyenlő, azaz nincsen megbetegedés. Ez természetesen stabilis [1], [2]. A további egyensúlyi helyzetek a Matematikai háttér szekció alapján számíthatóak.

3.1.1. SIS

Ebben a modellben a fertőzhető egyedek miután meggyógyultak, nem kapnak védettségett az adott betegség ellen, hanem újra el is kaphatják azt. Ilyennek mondhatjuk például az egyszerű megfázást is többek között.

Ennek gráfja a következőképpen néz ki:

$$\begin{aligned} S + I &\xrightarrow{k_1} 2I \\ I &\xrightarrow{k_2} S. \end{aligned} \tag{8}$$

Ezzel azt írjuk, le, hogy ha egy fertőzhető és egy fertőzésnek kitett személy találkozik, akkor milyen valószínűséggel lesz az S halmazbeli is fertőzött és fog tartozni az I halmazhoz. Illetve, hogy mikor fog várhatóan egy beteg újra egészséges lenni.

Ebből a következő egyenletrendszer írható fel:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -k_1 S(t)I(t) + k_2 I(t) \\ I'(t) &= k_1 S(t)I(t) - k_2 I(t). \end{aligned} \tag{9}$$

Egyensúlyi helyzetei közé tartozik a triviális mellett az

$$S = \frac{k_2}{k_1} \text{ és } I = N - \frac{k_2}{k_1}$$

eset, amely szintén stabilisnak tekinthető a Jacobi mátrix kiértékelése alapján, ha $N - \frac{k_2}{k_1} < 0$.

3.1.2. SIR

Az SIR vagy Kermack-McKendrick modellben 3 részre osztható a vizsgált populáció, a fertőzhető, a fertőzött, illetőleg a már meggyógyult és immunitást szerzett egyedek csoportjára. Megemlítendő, hogy az éves influenzajárvány is ezen alapszik.

A modell gráfja és a belőle létrehozott differenciálegyenlet rendszer az alábbi:

$$\begin{aligned} S + I &\xrightarrow{k_1} 2I \\ I &\xrightarrow{k_2} R \end{aligned} \tag{10}$$

$$\begin{aligned} S'(t) &= -k_1 S(t)I(t) \\ I'(t) &= k_1 S(t)I(t) - k_2 I(t) \\ R'(t) &= k_2 I(t) \end{aligned} \tag{11}$$

A k_1 rátára igaz, hogy értéke megegyezik az átlagos mennyisége a fertőző egyeddel kapcsolatba lépett személyek száma és a fertőzési valószínűség szorzatával, k_2 pedig reciproka a gyógyulás időszaknak.

A rendszer egyensúlyi helyzetei felírhatók

$$S = s, I = 0, R = N - s$$

alakban, ahol $s \in [0;N]$. Ezek stabilitásáról megkapjuk a Jacobi-mátrix felírása és kiértékelése után, hogy stabilnak tekinthető minden olyan eset, amikor

$$s < \frac{k_2}{k_1},$$

vagyis azaz állapot is, amikor

$$S = 0, I = 0 \text{ és } R = N.$$

3.1. Megjegyzés. A rendszer egy bővített formája az SIRS-modell, amelyben az immunitást szerzett emberek egy idő után elveszítik védekező képességüket és újra fertőzhető kategóriába kerülnek. Ennek gráfja a

$$R \xrightarrow{k_3} S$$

sorral bővül. Láthatjuk, hogyha az új sor k_3 paraméterét nullának választjuk, akkor az előbbiekben tárgyalt SIR-modellt kapjuk [3].

3.1.3. SEIR

A modell figyelembe veszi, hogy nem minden betegség válik azonnal fertőzőképessé és úgynevezett lappangási idővel is kell számolnunk a legtöbb esetben [13], [14].

Ezalapján a megfelelő gráf és a belőle készíthető differenciálegyenlet felírható az alábbi módon:

$$\begin{aligned} S + I &\xrightarrow{k_1} E + I \\ E &\xrightarrow{k_2} I \\ I &\xrightarrow{k_3} R \end{aligned} \tag{12}$$

$$\begin{aligned} S'(t) &= -k_1 S(t) I(t) \\ E'(t) &= k_1 S(t) I(t) - k_2 E(t) \\ I'(t) &= k_2 E(t) - k_+ I(t) \\ R'(t) &= k_3 I(t). \end{aligned} \tag{13}$$

Ennek egyensúlyi pontjai a triviálison felül, illetve azok stabilitása numerikus módszerek segítségével meghatározhatóak.

3.2. Megjegyzés. Ha a meggyógyult egyedek egy idő után elveszítik immunitásukat a betegséggel szemben, akkor az SEIRS-modellt kapjuk, melynek gráfja az

$$R \xrightarrow{k_4} S$$

sorral bővül. Ha a k_4 rátát –az SIRS modell k_3 rátájához hasonlóan – nullának választjuk, akkor az SEIR modellt kapjuk. Ha azaz eset fordul elő, amikor a meggyógyult személyek nem kapnak védettségett bizonyos időre sem, akkor SEIS-modellről beszélünk.

3.2. Vakcinációs stratégia

Elméleti és gyakorlati szinten is a fentebb felsorolt járványmodelleket lehetőségünk van befolyásolni, bővíteni. Befolyásolási tényezőnek egy olyan csoportot adok hozzá az alapmodellekhez, amelyben olyan emberek találhatóak, akik külső segítséghez, oltáshoz folyamodtak a betegség elkerülése érdekében, ezzel mesterséges immunizációt szerezve maguknak [1], [2].

Ekkor a gráfunk az

$$S \xrightarrow{k_i} V$$

átalakulással bővül, melyben k_i jelöli, hogy egy csoport egyedei milyen ráta szerint választják a mesterséges immunizáció lehetőségét. Ezen befolyásolásban segít nekünk az alap reprodukciós ráta ismerete, melyet jelöljünk R_0-val [5], [16].

R_0-n értjük azt a számot, mely megadja, hogy egy ember hány másikat tud átlagosan megfertőzni. Azt, hogy valójában hány ember tud megfertőződni azt a tényleges vagy effektív reprodukciós ráta fogja megadni, melyet a továbbiakban R_V-vel fogok jelölni.

V értéke megadja, hogy a fertőzésnek kitett csoport milyen aránya védett, így ez alapján

$$R_V = R_0 - R_0, V = R_0(1-V).$$

Tehát ha R_V értéke egynél nagyobb, akkor fennáll egy járvány kitörésének lehetősége.

3.3. Megjegyzés. A fentiekben használt k_i, $i = 1,2,3,4$ paramétereket a paraméterbecslés módszerével kiszámíthatjuk egy adott populációban megadott betegség terjedése kapcsán.

3.4. Megjegyzés. Hosszútávú betegségek esetén, amikor is feltesszük, hogy a népesség száma is változik, vagyis $N' = S' + I' + R'$, illetőleg, $N' = S' + E' + I' + R'$, akkor modellünket lehetőségünk van további paraméterekkel bonyolítani, ezzel még életközelibbé tenni [3].

4. Szimulációk, eredmények

Ebben a fejezetben az SIR járványterjedési modell és az ÁNTSZ 2018/2019-es szezonra vonatkozó mérési adatok alapján a MATLAB (MathWorks INc., Natick, MA, USA) segítségével szeretném meghatározni az erre az időszakra vonatkozó k_1 és k_2 állandókat. Majd ezen kapott értékek felhasználásával a vakcinációval bővített rendszer k_3 paraméterére szeretnék értéket adni, hogy ennek a megválasztásával milyen különbségéket tudunk elérni a rendszer megfertőzött egyedszámát illetően [19].

4.1. Modell leírása

A (11) rendszert bővítjük, mégpedig úgy, hogy hozzávesszük azon egyedek halmazát, akik védőoltás beadatásával immunitást szereztek az adott évi influenza vírus fertőzése ellen. Ekkor a gráf alak felírásából

$$\begin{aligned} S+I &\xrightarrow{k_1} 2I \\ I &\xrightarrow{k_2} R \\ S &\xrightarrow{k_3} V \end{aligned} \tag{14}$$

és a (2.31) tétel segítségével megkapjuk a vakcinációval bővített differenciálegyenlet rendszert

$$\begin{aligned} S'(t) &= -k_1 S(t)I(t) - k_3 S(t) \\ I'(t) &= k_1 S(t)I(t) - k_2 I(t) \\ R'(t) &= k_2 I(t) \\ V'(t) &= k_3 S(t). \end{aligned} \tag{15}$$

A modell többek között nem veszi figyelembe, hogy attól, hogy egy személy beadatta az adott évi influenza elleni védőoltást, még van esélye a betegség elkapására illetve, hogy a populáció bizonyos százaléka immunis lehet a vírusra és egy védőoltással kialakított immunizáció nem rögtön, hanem pár hét múlva alakul ki.

4.2. Struktúrális identifikálhatóság

Az SIR modell k_1 és k_2 rátájának meghatározása előtt szükséges tudni, hogy ezen állandók legalább elvben egyértelműen meghatározhatóak. Ennek az információnak a meghatározásához a [12] cikk elméleti és gyakorlati összefoglaló eredményei szükségesek, amelyeket a 2.2-es alfejezetben foglaltam össze.

A számításhoz szükséges felírnunk a rendszert az (1) alakban, amely nem más mint

$$\begin{aligned} S'(t) &= -b_1 S(t) I(t) \\ I'(t) &= b_1 S(t) I(t) - b_2 I(t) \\ y &= I(t). \end{aligned} \tag{16}$$

A célunk, hogy a (16) modellből az egyenletek differenciálásával, összeadásával és szorzásával olyan differenciálalgebrai kifejezést nyerjünk, amely csak a mért kimenetet (és annak deriváltjait), illetve a modell paramétereit tartalmazza. Azaz a nem mért állapotváltozót (S) eliminálni szeretnénk az egyenletekből.

A (16) rendszer alapján tudjuk, hogy

$$y' = b_1 S(t) I(t) - b_2 I(t). \tag{17}$$

A (17)-be az $I(t) = y$ helyettesítéssel kapjuk, hogy

$$y' = b_1 S(t) y - b_2 y. \tag{18}$$

Az (18) egyenletet deriválva

$$y'' = b_1 S'(t) y + b_1 S(t) y' - b_2 y'. \tag{19}$$

Az (18) összefüggés alapján kifejezhetjük $S(t)$-t a

$$S(t) = \frac{y' + b_2 y}{b_1 y}$$

formában, melyből tudjuk, hogy deriválja $-(y' + b_2 y)$-ként írható fel.

A kapott egyenlőségeket a (19) differenciálegyenletbe helyettesítve, majd ezt rendezve fel tudtam írni a következő kifejezést

$$y'' y - y'^2 = -b_1 y' y^2 + b_1 b_2 y y^2. \tag{20}$$

Jól látható, hogy a kifejezés jobb oldala lineáris függvénye a b_1-nek, ill. a $b_1 b_2$ transzformált paraméternek. Emiatt ezek a paraméterek elvben lineáris regresszióval is meghatározhatók lennének az (20) egyenlet alapján, ha a fertőzött egyének időfüggvényének (y) első és második deriváltjait megfelelő pontossággal meg tudnánk határozni [12]. Mivel ez a mérések ritkasága és hibái miatt nem lehetséges, ezért a 2. fejezetben ismertetett deriváltmentes optimalizációs algoritmusokat alkalmazzuk a paraméterbecslésre.

4.3. Paraméterbecslés

A k_1 és k_2 paraméterek kiszámításához a 2018/2019-es szezonra vonatkozóan felhasználhatóak a megírt programban az ÁNTSZ heti bontásában közzétett adatai, miszerint megtudhatjuk, hogy 1 hét alatt hány influenzaszerű megbetegedéssel rendelkező ember fordult orvoshoz. A honlap tartalma alapján az is kiderül, hogy az időszak alatt 718 396 fő használt fel influenza elleni védőoltást [19]. Az eljárásokkal célunk volt a mért értékek minél jobb közelítése. Ha a (11) differenciálegyenletrendszert alkalmazzuk a kódunkban és feltesszük, hogy a vakcinációval ellátott személyek száma már 100 %-os védelmet kapott a vírussal szemben, akkor rátáink a következőképpen alakulnak a két, korábban ismertetett, paraméterbecslő módszer segítségével.

A Nelder-Mead algoritmust [18] használva

$$\begin{aligned} k_1 &= 0.8842 \\ k_2 &= 0.7174, \end{aligned} \tag{21}$$

míg a Parallel Pattern Search módszerét [17] alkalmazva a

$$\begin{aligned} k_1 &= 0.6604 \\ k_2 &= 0.5416 \end{aligned} \tag{22}$$

eredményeket kapjuk. Az előbbi sokkal gyorsabb futási időt eredményezett az eredmények kiszámításához. Míg a (21) kiszámított értékeket 244 iterációs lépésben kaptuk meg, addig a (22)-hez 2487-re volt szükségünk.

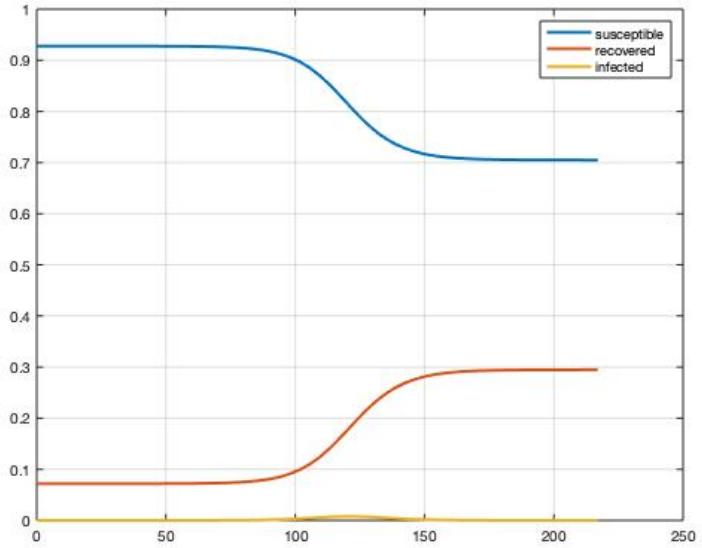
Az eredményekhez 32 hét mérési adatait felhasználva jutunk, kezdeti értékekként

$$\begin{aligned} k_1 &= \frac{1}{2.2} \\ k_2 &= \frac{1}{3} \end{aligned} \tag{23}$$

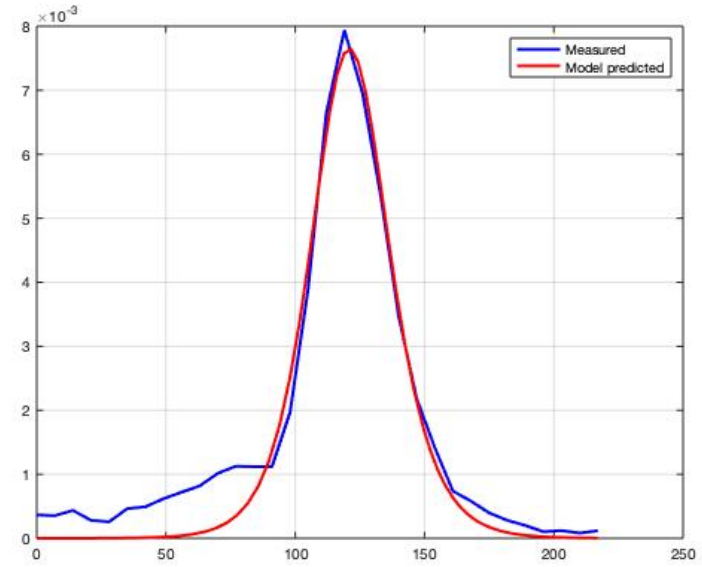
és az első mérési adatot használjuk. A populáció (jelen esetben Magyarország) egyedszámát 10 millió főben határozzuk meg. Az oltással rendelkezők számát pedig, mivel feltettük, hogy 100 %-os védelmet szereztek, az $R(t)$ halmazba soroljuk, így annak a kezdeti értéke lesz.

Az 1 - 4. ábrák alapján láthatjuk, hogy az algoritmusok által meghatározott rátákkal hogyan néz ki a populáció arányait nézve az S, I és R egymáshoz viszonyulva egy adott időpontban, illetve, hogy mennyire illeszkedik jól a mért értékekre a modellünk. Az x tengelyen jelöljük az idő múlását napokban, míg az y tengelyen pedig a populáció normált értékét láthatjuk.

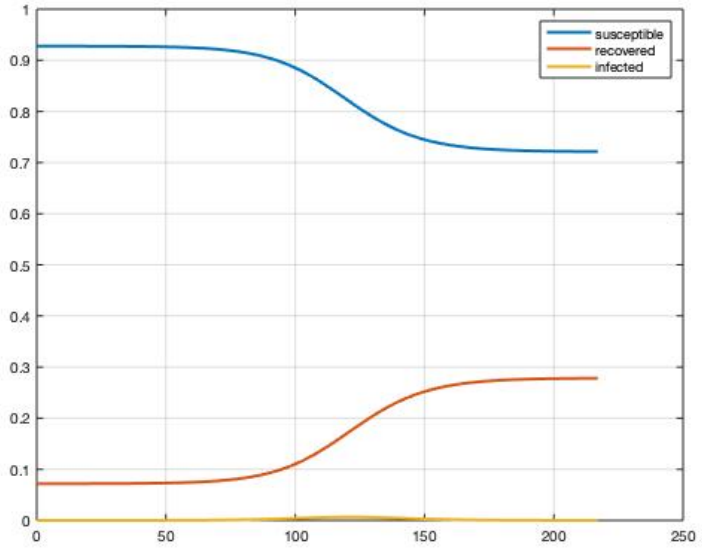
Ez alapján arra következtetek, hogy a Nelder-Mead algoritmus segítségével meghatározott paraméterek jobb illeszkedést mutatnak az influenza szezon azon adataira nézve, amelyek a járványküszöb határaként meghúzott érték felettiek. A további számításokat is ezekkel az eredményekkel fogom végezni.



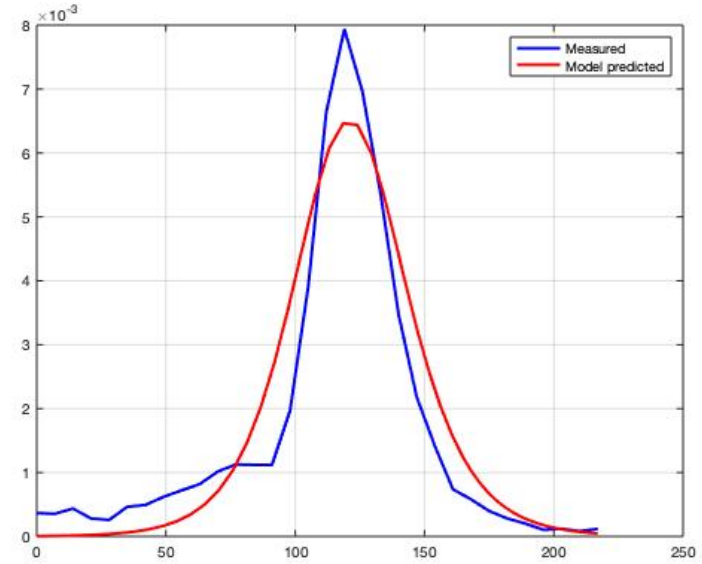
1. ábra. A Nelder-Mead algoritmussal számolt paraméterértékekkel történő lefolyása az influenzának



2. ábra. A Nelder-Mead algoritmus által kiszámolt értékek alapján a mért értékekre való illeszkedés



3. ábra. A Parallel Pattern Search algoritmussal történő lefolyása az influenzának



4. ábra. A Parallel Pattern Search algoritmus által kiszámolt értékek alapján a mért értékekre való illeszkedés

4.4. Szabályozás

Az SIR-modellel leírható járványterjedési modellek alap reprodukciós rátája meghatározható az

$$R_0 = \frac{k_1}{k_2}$$

egyenlettel [2]. Amiből következik, hogy az

$$R_V = \frac{k_1}{k_2}(1 - V). \tag{24}$$

A Nelder-Mead algoritmus segítségével kapott paraméterértékekkel rendelkező influenzajárvány esetében ezek alapján

$$R_0 = \frac{k_1}{k_2} = 1.1835.$$

A járvány kitörése abban az esetben áll fenn, ha (24) értéke 1-nél nagyobb. Ekkor igaz lesz, hogy az immunis vagy oltott emberek arány

$$1 - \frac{1}{R_0}$$

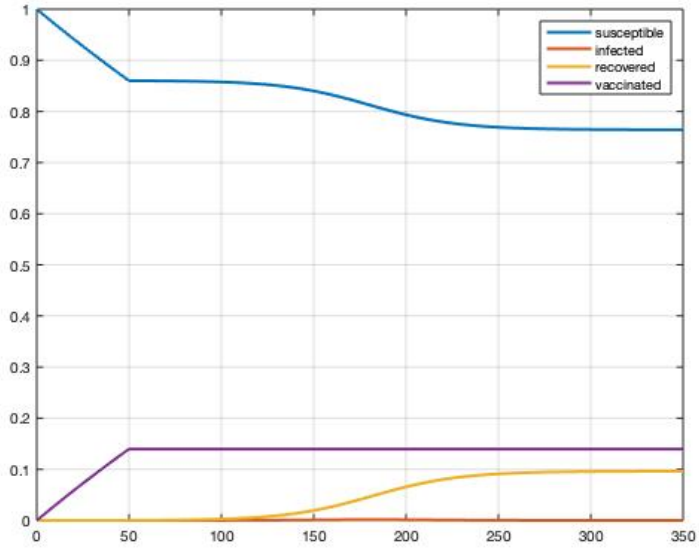
értékénél kisebb lesz, ami jelen esetünkben 0.1551. Ezen érték felett egyáltalán nem fog fertőzöttség kialakulni, alatt pedig a beoltott emberek arányától függőeny változik a járvány lecsengése [16].

Az ÁNTSZ honlapjáról megtudjuk, hogy a járványküszöb értéke 149.3 becsült fő 100 000 főre nézve. Szeretnénk, ha a járvány csak olyan méretű lenne, hogy ezen érték fölé nem menne.

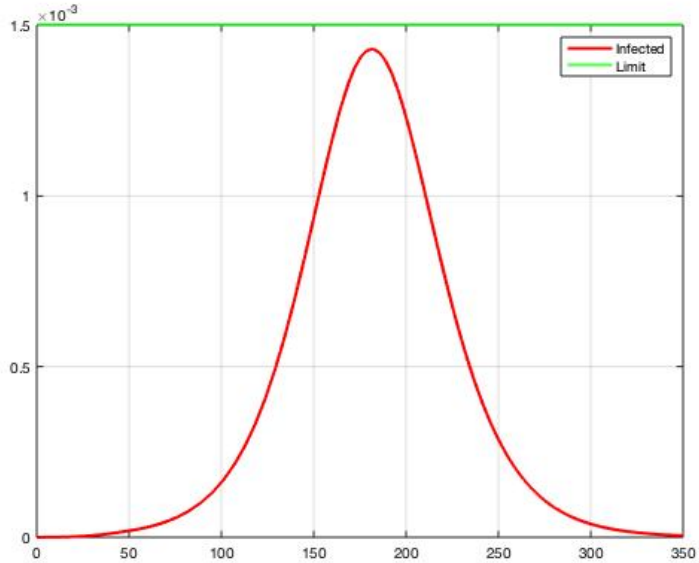
A 5. és 6. ábrán látható szimulációs eredményekhez az alább felsorolt adatok szerepeltek az algoritmus kezdeti értékeiként. Feltettem, hogy kezdetben a fertőzöttek kezdeti értéke megegyezik a paraméterbecslő módszer által meghatározott kezdeti értékkel, vagyis senki sem volt immunis a populációban a vírusra. Az első 50 napban a vakcináció függvénye felírható az

$$f(t) = \frac{0.1551}{50}t \tag{25}$$

egyenlettel. A beoltott emberek száma tehát lineárisan növekedett és a vakcináció hatásáról feltételeztük, hogy rögtön érvényesült.


susceptible
infected
recovered
vaccinated
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
50
100
150
200
250
300
350

5. ábra.


×10^-3
Infected
Limit
1.5
1
0.5
0
0
50
100
150
200
250
300
350

6. ábra.

5. Összefoglalás, értékelés és további munka

Szakdolgozatomban bemutattam a járványterjedési modellek matematikai szemmel való megközelítését, azt hogy ezek miként írhatóak fel differenciálegyenlet rendszerek segítségével. Ezen rendszerek tulajdonságainak bemutatása után kiderítettük, hogy az ismeretlen együtthatók az identifikálhatóság módszerének segítségével egyértelműen meghatározhatóak-e. Bár nem mindig van ezen ráták pontos értékének kiszámítására lehetőségünk, de a mért adataink segítségével, különböző paraméterbecslő algoritmusok és számítógépes programok használatával közelítő becslést tudjunk nekik adni. Több metódust is érdemes kipróbálni, mert nem minden esetben ugyanaz adja a legjobb eredményt. A rendszerek bővítésekor szabályozó bemeneteket is figyelembe lehet venni, amelyek meghatározásával a kezdeti értékektől függően más lecsengésű lesz egy influenzajárvány.

A szimulációmban felírt vakcinációval bővített SIR-modellt még számos külső tényezővel tudjuk bővíteni, amelyek segíthetik a valóság minél pontosabb leírását. Ilyen lehet például a vakcina hatóidejének figyelembevétele, vagy a vakcina által nyújtott védettség hatákonysága, illetve hány ember immunis már a vírusra a kezdeti állapotban.

Jövőbeli terveim között szerepel a vakcinációs függvény valósághűbbé tétele, mivel jelenleg a függvény értéke lineárisan nő. Továbbiakban, mivel egy influenza elleni védőoltás előállítása költséges eljárás, ezért érdemes lehet a oltások számának szükségességét olyan szempontok szerint is figyelembe venni, hogy a vakcinák előállításának árát megadott költséghatár keretein belül tartsuk és emellett megfelően kontrolláljuk a járványterjedést. Érdemes lehet még a jövőben azt is megvizsgálni, hogy visszacsatolással történő szabályozással lehetséges-e még időben hatékony módon beavatkozni a járvány lefolyásába.

Hivatkozások

[1] V. Capasso, *Mathematical structures of epidemic systems.* Berlin; New York: Springer, 1993.

[2] J. D. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction*, Third edition. Springer, 2007.

[3] S. Alonso-Quesada, M. De la Sen, A. Ibeas, és R. Nistal, „A vaccination strategy based on linearization control techniques for fighting against epidemic diseases propagation”, *Adv Differ Equ*, köt. 2013, sz. 1, o. 364, dec. 2013, doi: 10.1186/1687-1847-2013-364.

[4] Gerzson Miklós *és mtsai., Irányítástechnika: egyetemi tananyag*. Budapest: Typotex, 2011.

[5] „Compartmental models in epidemiology”, 28-dec-2019. [Online]. Elérhető: https://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental_models_in_epidemiology#The_SIR_model.

[6] L. P. Simon és J. Tóth, *Differenciálegyenletek*, Második kiadás. Typotex Kft., 2009.

[7] V. Chellaboina, S. P. Bhat, W. M. Haddad, és D. S. Bernstein, „Modeling and analysis of mass-action kinetics”, *IEEE Control Syst.*, köt. 29, sz. 4, o. 60–78, aug. 2009, doi: 10.1109/MCS.2009.932926.

[8] W. M. Haddad és S. G. Nersesov, *Stability and control of large-scale dynamical systems: A Vector Dissipative Systems Approach.* Princeton University Press, 2011.

[9] A. Magyar, G. Szederkényi, és K. M. Hangos, *Analysis and Control of Polynomial Dynamic Models with Biological Applications.* Elsevier, 2018.

[10] I. Faragó, *Numerikus modellezés és közönséges differenciálegyenletek numerikus megoldási módszerei.*, Második kiadás. Typotex, 2013.

[11] W. M. Haddad, V. Chellaboina, és Q. Hui, *Nonnegative and compartmental dynamical systems.* Princeton, N.J: Princeton University Press, 2010.

[12] L. Ljung és T. Glad, *„On global identifiability for arbitrary model parametrizations”, Automatica,* köt. 30, sz. 2, o. 265–276, febr. 1994, doi: 10.1016/0005-1098(94)90029-9.

[13] S. Alonso-Quesada, M. De la Sen, R. Agarwal, és A. Ibeas, „An observer-based vaccination control law for an SEIR epidemic model based on feedback linearization techniques for nonlinear systems”, *Adv Differ Equ*, köt. 2012, sz. 1, o. 161, dec. 2012, doi: 10.1186/1687-1847-2012-161.

[14] R. Nistal, M. de la Sen, S. Alonso-Quesada, és A. Ibeas, „A nonlinear SEIR epidemic model with feedback vaccination control”, in 2014 European Control Conference (ECC), Strasbourg, France, 2014, o. 158–164, doi: 10.1109/ECC.2014.6862291.

[15] M. De la Sen, A. Ibeas, és S. Alonso-Quesada, „Feedback linearization-based vaccination control strategies for true-mass action type SEIR epidemic models”, *NAMC*, köt. 16, sz. 3, o. 283–314, júl. 2011, doi: 10.15388/NA.16.3.14094.

[16] T. Ferenci, *Védőoltásokról a tények alapján*, Második kiadás. Medicina, 2016.

[17] P. D. Hough, T. G. Kolda, és V. J. Torczon, „Asynchronous Parallel Pattern Search for Nonlinear Optimization”, o. 23.

[18] J. C. Lagarias, J. A. Reeds, M. H. Wright, és P. E. Wright, „Convergence Properties of the Nelder–Mead Simplex Method in Low Dimensions”, *SIAM J. Optim.*, köt. 9, sz. 1, o. 112–147, jan. 1998, doi: 10.1137/S1052623496303470.

[19] „Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat”, *Influenza figyelőszolgálat 2018 / 2019*, 28-dec-2019. [Online]. Elérhető: https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/influenza/influenza_2019.

[20] V. Torczon, *„On the Convergence of Pattern Search Algorithms”,* SIAM J. Optim., köt. 7, sz. 1, o.1–25, febr. 1997, doi: 10.1137/S1052623493250780.