

Západočeská univerzita v Plzni  
Fakulta aplikovaných věd  
Katedra matematiky



Bakalářská práce

# Matematické modely v epidemiologii

Plzeň, 2015

Eva Beranová



# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů.

V Plzni dne 19. května 2015

Eva Beranová



# Poděkování

Ráda bych poděkovala doc. Ing. Gabriele Holubové, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracovávání bakalářské práce.



# Abstrakt

Tato práce uvádí přehled vybraných epidemiologických modelů, dále řeší modifikace základního SIR modelu a na příkladu porovnává teoretické výsledky se známým případem šíření spalové angíny. Zaměřuje se na získání informací o vrcholu epidemie a porovnání numerických výsledků pro různá vyjádření SIR modelu. Přínosem práce je pak především převedení SIR modelu na rovnici Abelova typu, z níž bylo následně vyjádřeno řešení SIR soustavy v parametrickém tvaru.

# Abstract

This thesis contains an overview of selected epidemiological models, it also discusses the modifications of the basic SIR model and compares the theoretical results with known spread of scarlatinal tonsillitis. It focuses on obtaining information about the peak of the epidemic and comparing numerical results for different expressions of the SIR model. The main contribution of this work is the transfer of SIR model to Abel's type differential equation from which the parametric solution of the SIR system was subsequently expressed.

# Kurzfassung

Diese Arbeit enthält einen Überblick von ausgewählten epidemiologischen Modellen, sie löst auch die Modifikationen von SIR-Modell und vergleicht theoretische Resultate mit dem bekannten Fall der Ausbreitung der Scharlach-

Angina. Sie orientiert sich auf den Erwerb der Informationen über die Spitze der Epidemie und den Vergleich von numerischen Ergebnissen für verschiedene Äußerungen von SIR-Modell. Der Beitrag der Arbeit ist vor allem die Übertragung von SIR-Modell auf die abelsche Gleichung, aus der nachfolgend die Lösung des SIR-Systems in der Parameterform ausgedrückt war.



# Obsah

<b>1</b>	<b>Přehled vybraných pojmů a základních epidemiologických modelů</b>	<b>15</b>
1.1	Základní předpoklady a pojmy . . . . .	15
1.1.1	Dynamické systémy . . . . .	17
1.1.2	Epidemiologie . . . . .	18
1.2	Základní SIR model . . . . .	19
1.3	SIR model s vitální dynamikou . . . . .	22
1.4	Rozšířené SIR modely . . . . .	24
1.4.1	Vakcinace . . . . .	24
1.4.2	Karanténa . . . . .	24
1.4.3	Obecná míra kontaktu . . . . .	28
1.4.4	Další modifikace . . . . .	29
1.5	SI model . . . . .	29
1.6	SIS model . . . . .	30
1.7	SIRI a SIRS modely . . . . .	31
1.8	SEIR a SEIS modely . . . . .	33
1.9	SIHR model . . . . .	36
1.10	SITR model . . . . .	37
1.11	SIRD model . . . . .	38
1.12	Shrnutí přehledu modelů . . . . .	39
<b>2</b>	<b>Analýza základního SIR modelu</b>	<b>41</b>
2.1	Převedení modelu na rovnici vyššího řádu . . . . .	41
2.2	Převedení modelu na soustavu rovnic s parametrem . . . . .	43
2.2.1	Vrchol epidemie . . . . .	46
2.3	Převedení modelu na rovnici Abelova typu se separovanými proměnnými . . . . .	52
2.4	Porovnání numerických výsledků jednotlivých systémů pro různý software . . . . .	57
2.5	Základní reprodukční číslo SIR modelu a celkový rozsah epidemie . . . . .	64

<b>3</b>	<b>Porovnání reálných dat s teoretickým modelem</b>	<b>66</b>
3.1	Spálová angína . . . . .	66
3.1.1	Volba modelu . . . . .	66
3.2	Modelování průběhu nákazy . . . . .	68
3.2.1	Úskalí reálných dat . . . . .	70
<b>A</b>		<b>72</b>
A.1	Abelova rovnice . . . . .	72
A.2	Bernoulliho rovnice . . . . .	73

# Úvod

Epidemie naši populaci velmi ovlivňují, proto se lidstvo snaží získat poznatky o šíření nemocí a jejich přenosu a modelovat průběh epidemií budoucích.

V praxi získaná data jsou často nekompletní a natolik nepřesná, že je nejsme schopni interpretovat a chování epidemie může působit chaoticky. Také odhad parametrů a součástí modelu je velmi těžký, proto se nabízí otázka, zda je pro nás matematické modelování v epidemiologii vůbec přínosné. S jeho pomocí jsme ovšem schopni porozumět skrytým mechanismům, které ovlivňují šíření nemoci a navrhnout strategie, jak epidemie dostat pod kontrolu. Modely často dokáží rozeznat i chování, které je z experimentálních dat nejasné.

Výzkum infekčních chorob může být rozdělen na deskriptivní, analytický, experimentální a teoretický. Matematické modely jsou založeny na populační dynamice, chování a přenosu nemoci, vlastnostech infekčních agens a na dalších sociálních a psychologických faktorech.

Při matematickém modelování přenosu nemocí je vždy nutné zvolit kompromis mezi jednoduchými modely, které vynechávají většinu podrobností a jsou vytvořeny jen pro osvětlení obecného kvalitativního chování nákazy, a detailními modely, obvykle vytvořenými pro specifický případ a obsahujícími krátkodobou kvantitativní předpověď. Detailní modely je obecně složité nebo nemožné řešit analyticky a jejich využití pro teoretické účely je omezené, přestože jejich strategická hodnota může být vysoká. Při řešení reálných situací je totiž pro zdravotnické odborníky jednoduchý model nedostatečný a je nutná numerická simulace modelu detailního.

Spojení epidemiologické teorie, biostatistiky a počítačových simulací přispělo ke zlepšení našich vědomostí o mechanismech přenosu epidemií, k vývoji epidemiologie a ke vzniku efektivnějších metod kontrolování infekčních cho-

rob. Modelování těchto nemocí odhalilo množství zajímavých jevů a odlišností v jejich chování a zapříčinilo vznik celé řady podnětů pro další výzkum.

Tato práce je členěna následovně: kapitola 1 slouží k seznámení se s vybranými pojmy z teorie dynamických systémů a epidemiologie a uvádí přehled základních epidemiologických modelů. V kapitole 2 je pak provedena analýza základního SIR modelu, jsou uvažovány možnosti převedení modelu do jiné formy a dále jsou srovnávány numerické výsledky těchto nových systémů v softwarech Matlab a Mathematica. Kapitola 3 poukazuje na komplikovanost modelování v epidemiologii srovnáním reálných dat z lokální epidemie spalové angíny s teoretickými hodnotami získanými z jednoduchého modelu.

# Kapitola 1

## Přehled vybraných pojmů a základních epidemiologických modelů

V této kapitole představíme stručný úvod do modelování v epidemiologii, předpoklady, z kterých modelování vychází, vysvětlíme některé pojmy z epidemiologie a teorie dynamických systémů, představíme vybrané modely a shrneme možnosti, které matematické modelování v epidemiologii nabízí. Pokud není uvedeno jinak, informace v této kapitole byly čerpány z [2]. Ilustrační obrázky byly vytvořeny v programu MATLAB pomocí funkce ode45.

### 1.1 Základní předpoklady a pojmy

Modely bývají pojmenovány pomocí zkratk anglických názvů označujících jednotlivé modelové třídy - skupiny populace:

- *S susceptible* - náchylní jedinci  
Tito jedinci nemají proti nemoci žádnou imunitu a mohou se snadno nakazit.
- *I infectious* - infekční jedinci  
Nakažení, kteří mohou po celou dobu onemocnění šířit nemoc dál mezi náchylné.
- *R recovered* - imunní jedinci  
Proděláním nemoci, případně očkováním, získali imunitu, která může být trvalá, nebo dočasná.

- *D dead* - zemřelí jedinci  
Vyskytují se při modelování smrtelných nemocí.
- *E exposed* - infikovaní jedinci  
Vyskytují se při modelování nemocí s latentním obdobím, v němž je osoba infikovaná, ovšem bez příznaků nemoci, a schopnost přenášet nemoc na náchylné jedince mají tito lidé jen částečně, nebo vůbec ne.
- *H hibernator*  
Infekční jedinci, kteří zůstávají doma a nemoc tedy dále nešíří.
- *T treatment* - léčení jedinci  
Část infekčních jedinců, které se dostalo léčby, a zkrátila se tak doba onemocnění.

Matematickým modelem epidemiologického jevu pak budeme rozumět nelineární systém obyčejných diferenciálních rovnic. Počet rovnic odpovídá počtu použitých typů modelových tříd. V našem případě z tohoto systému získáváme pouze numerickou aproximaci řešení. Nezávislou proměnnou těchto kompartmentových modelů je čas  $t$ .

Součet použitých modelových tříd musí pokrýt celou populaci  $N$ . Třídy je dále možné dělit podle požadovaných kritérií (pohlaví, věk apod.). Požadujeme, aby velikost jednotlivých tříd byla dostatečně velká a míšení jejich členů by tak mohlo být považováno za homogenní. Tento předpoklad není platný na začátku epidemie při prvotním vypuknutí nákazy, kdy se vyskytuje pouze několik málo infikovaných jedinců a přenos infekce je stochastickou událostí závislou na kontaktech mezi jednotlivci. Pro modelování počáteční fáze nákazy se proto využívá jiný přístup než ten, který je uvedený v této práci.

Předpokládáme, že průběh epidemie je deterministický, tudíž že chování populace je určeno její minulostí a pravidly popisujícími model.

Slabinou tohoto modelování je skutečnost, že vnímáme populaci jako celek a předpokládáme její homogenost, tedy že uvažujeme jediný typ průměrného jedince, který se v populaci vyskytuje. Abychom zahrnuli každého jednotlivce a odlišnosti jeho chování od průměru, potřebovali bychom daleko složitější model.

Důležitou veličinou je základní reprodukční číslo  $\mathcal{R}_0$ , jež můžeme definovat jako počet druhotných infekcí způsobených jediným infekčním činitelem,

kteřý vstoupil mezi členy kompletně náchylné populace. Epidemie propukne právě tehdy, když  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Vyšší  $\mathcal{R}_0$  vede k rychlejšímu nástupu epidemie a k většímu počtu nemocných (tj. k závažnější epidemii celkově), určuje proporcii zdravých jedinců na vrcholu epidemie ( $1/\mathcal{R}_0$ ) a prevalenci nemoci na vrcholu epidemie. Hodnotu  $\mathcal{R}_0$  je možné odhadnout po skončení epidemie nebo během jejího průběhu. Odborníci se snaží navrhnout v praxi takové postupy, které povedou ke snížení reprodukčního čísla pod hraniční hodnotu a tím dojde k zamezení vzniku epidemie.

### 1.1.1 Dynamické systémy

Následující vybrané pojmy z teorie dynamických systémů byly čerpány z [9].

Autonomní soustavu obyčejných diferenciálních rovnic prvního řádu

$$\begin{aligned}x_1' &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\x_2' &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\&\vdots \\x_n' &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n),\end{aligned}$$

kde  $f_1, f_2, \dots, f_n$  jsou reálné funkce  $n$  reálných proměnných, můžeme vektorově zapsat jako

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}),$$

kde  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$  a  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Soustavu lze interpretovat jako *matematický model* nějakého reálného dynamického systému se závislou proměnnou  $\mathbf{x}$  a nezávislou proměnnou  $t$ , jehož stav je v čase  $t$  určen uspořádanou  $n$ -ticí čísel

$$\mathbf{x}(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)).$$

Potom

$$\mathbf{x}'(t) = \frac{d\mathbf{x}}{dt} = (x_1'(t), x_2'(t), \dots, x_n'(t))$$

udává rychlost změny stavu systému, která je zadána prostřednictvím funkce  $\mathbf{f}$ , jejíž hodnota závisí pouze na okamžitém stavu systému.

Jestliže funkce  $\mathbf{f}$  závisí také na čase  $t$ , tj.  $\mathbf{f} = \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ , pak rovnici

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$$

nazýváme *neautonomní*.

Jestliže je funkce  $\mathbf{f}$  lineární v  $\mathbf{x}$ , tj.

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{x} + \mathbf{b}(t),$$

kde  $\mathbf{A}(t)$  je maticová funkce a  $\mathbf{b}(t)$  vektorová funkce, nazýváme soustavu *lineárním modelem*. Platí  $\mathbf{f}(\mathbf{x}+\mathbf{y}) = \mathbf{f}(\mathbf{x})+\mathbf{f}(\mathbf{y})$  a  $\mathbf{f}(\lambda\mathbf{x}) = \lambda\mathbf{f}(\mathbf{x})$ ,  $\forall \mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ ,  $\forall \lambda \in \mathbb{R}$ .

*Cauchyovou (počáteční) úlohou* rozumíme úlohu, kde hledáme řešení  $\mathbf{x}$  soustavy  $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$  splňující předem zadanou podmínku  $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$ . Daný bod  $[t_0, \mathbf{x}_0]$  je tzv. *počáteční podmínka*.

Bod  $\mathbf{x}^*$  nazýváme *equilibriem* (rovnovážným stavem) soustavy, jestliže  $\mathbf{f}(\mathbf{x}^*) = 0$ . Stav systému se v tomto bodě v čase nemění, tj.  $(\mathbf{x}^*)' = 0$ . Equilibrium je *stabilní*, pokud jemu „blízká“ řešení zůstanou „blízká“ i ve veškerém následujícím čase, tj. pro všechna okolí  $\mathcal{O}$  equilibria  $\mathbf{x}^*$  existuje okolí  $\mathcal{O}_1$  takové, že každé řešení  $\mathbf{x}(t)$  s  $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$  v  $\mathcal{O}_1$  je definované a setrvává v  $\mathcal{O}$  pro všechna  $t > 0$ . Pokud navíc můžeme zvolit  $\mathcal{O}_1$  tak, že  $\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}^*$ , jedná se o *asymptotickou stabilitu*.

### 1.1.2 Epidemiologie

Modelování přenosu a průběhu nemocí se neobejde bez znalosti základních pojmů z epidemiologie. Následující přehled vychází především z [8].

- *epidemiologie* - věda zabývající se studiem výskytu chorob a faktorů, které jej ovlivňují
- *infekční agens* - původce nákazy
- *patogen* - chorobný činitel, obvykle choroboplodný zárodek
- *hostitel* - organismus, v jehož těle se nacházejí patogeny
- *infekce* - proniknutí choroboplodných zárodků do organismu
- *epidemie* - náhlé vypuknutí a hromadné šíření infekční nemoci v populaci, jejíž značná část je postižena



- *pandemie* - rozsáhlá epidemie
- *endemie* - výskyt infekčního onemocnění ohraničený na určitou oblast
- *prevalence* - počet všech případů určitého onemocnění vztahený obvykle na 100 000 obyvatel a kalendářní rok

Období, kdy se patogen snaží množit a hostitel se jej snaží zbavit, se nazývá dynamický stav. Interakce hostitel-patogen probíhá různě na základě konkrétního druhu patogenu a hostitele a jejím výsledkem nemusí vždy být vyvolání nemoci u hostitele.

## 1.2 Základní SIR model

Tento model vytvořili A. G. McKendrick a W. O. Kermack roku 1927. Jde o kompartmentový model založený na relativně jednoduchých předpokladech o rychlosti toku mezi různými třídami členů populace. Neuvažují se zde demografické změny (natalita, mortalita), získaná imunita je považována za trvalou a nemoc není smrtelná. Populace je homogenní a pravděpodobnost nakažení je konstantní. Všechny další modely můžeme vnímat jen jako modifikaci tohoto základního modelu, ilustrovaného obrázkem 1.1 a popsáno rovnicemi

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (1.2.1)$$

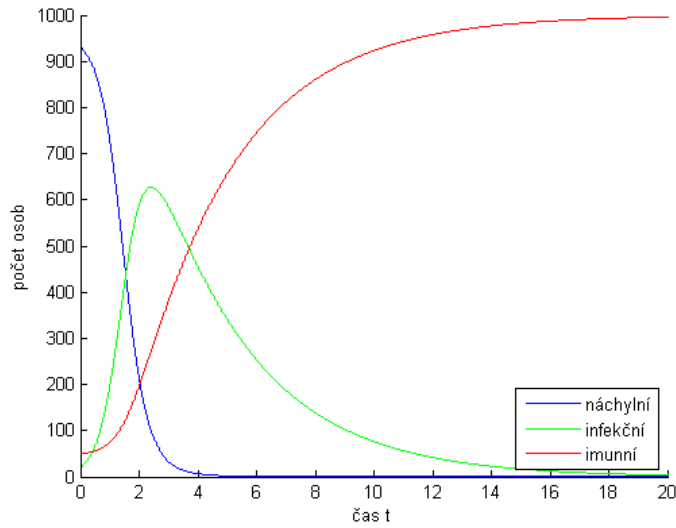
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad (1.2.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad (1.2.3)$$

s počátečními podmínkami:

$$S(0) = S_0 \in \mathbb{R}^+, \quad I(0) = I_0 \in \mathbb{R}^+, \quad R(0) = R_0 \in \mathbb{R}^+, \\ S_0 + I_0 + R_0 = N, \quad \mathbb{R}^+ = \langle 0; +\infty \rangle.$$

Konstanty  $\beta$  a  $\gamma$  udávají míry přechodu mezi třídami a můžeme je uvažovat jako pravděpodobnosti, tedy  $0 \leq \beta \leq 1$  a  $0 \leq \gamma \leq 1$ . Míra infekce  $\beta$  popisuje pravděpodobnost nakažení při kontaktu mezi náchylnými a infekčními jedinci  $S$  a  $I$ , respektive říká, že průměrný člen populace se za jednotku času dostane do kontaktu dostatečného k infikování s  $\beta N$  dalšími jedinci. Její vliv na model je možné pozorovat na obrázku 1.2. Je těžké ji určit, protože



Obrázek 1.1: Graf pro základní SIR model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ).

nezávisí jen na studované nemoci, ale také na sociálních faktorech a chování jednotlivců. Konstanta  $\gamma$  udává průměrnou rychlost uzdravení a přechod z třídy infekčních jedinců  $I$  mezi imunní  $R$ , infekční jedinci tedy opouštějí třídu  $I$  rychlostí  $\gamma I$  za jednotku času a doba trvání infekce  $d$  je  $\frac{1}{\gamma}$ . Vliv této konstanty na model je ilustrovaný obrázkem 1.3.

Model dává smysl pouze dokud jsou  $S$  a  $I$  nezáporné. Pokud jedna z těchto tříd dosáhne nuly, je rozumné modelování ukončit. Všimněme si, že  $\frac{dS}{dt} < 0$  a  $\frac{dI}{dt} > 0$  právě tehdy, když  $S$  je větší než  $\gamma/\beta$ . Hodnota  $I$  tudíž roste tak dlouho, dokud je  $S > \gamma/\beta$ , ale jakmile  $S$  klesne pod hodnotu  $\gamma/\beta$ ,  $I$  klesá též, až dosáhne nuly. Jestliže je na začátku modelování počet náchylných jedinců v čase nula  $S_0$  menší než  $\gamma/\beta$ , počet infekčních jedinců klesne k nule a k epidemii nedojde. Aby epidemie proběhla, musí platit, že  $S_0 > \gamma/\beta$ . Počet infikovaných jedinců  $I$  pak roste, až dosáhne maxima pro  $S = \gamma/\beta$  a začne klesat k nule.

Veličina  $S_0 \frac{\beta}{\gamma}$  je hraniční hodnota, odpovídající základnímu reprodukčnímu číslu  $\mathcal{R}_0$ . Pokud je  $\mathcal{R}_0 > 1$ , vypukne epidemie. Odvození závislosti celkového rozsahu epidemie na  $\mathcal{R}_0$  je uvedeno v kapitole 2.5.

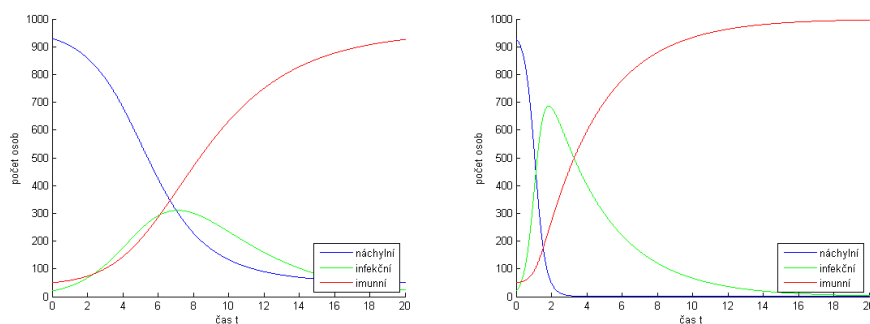
Soustavu rovnic (1.2.1), (1.2.2) a (1.2.3) můžeme převést i na soustavu diferencních rovnic

$$S_{n+1} = S_n - \beta S_n I_n, \quad (1.2.4)$$

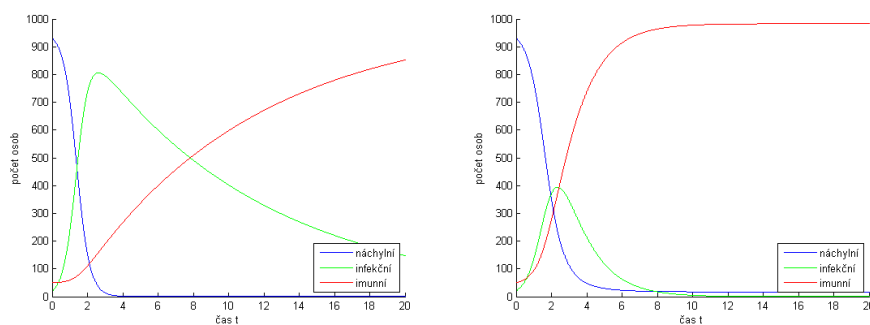
$$I_{n+1} = I_n + \beta S_n I_n - \gamma I_n, \quad (1.2.5)$$

$$R_{n+1} = R_n + \gamma I_n, \quad (1.2.6)$$

kde  $S_n = S(n)$ , tj.  $S$  v čase  $t = n$ ,  $I_n = I(n)$ ,  $R_n = R(n)$  a platí  $S_0 > 0$ ,  $I_0 > 0$ ,  $R_0 > 0$ . Tento diskretní model je vhodný po porovnání simulovaných dat se statistickými daty nebo v počátcích epidemie, obdobně lze přepsat většinu spojitých modelů. Studium diskretních modelů však není obsahem této práce.



Obrázek 1.2: Porovnání grafů SIR modelu pro různé hodnoty  $\beta$  (vlevo  $\beta = 0.001$ , vpravo  $\beta = 0.004$ ,  $\gamma = 0.3$  u obou grafů).



Obrázek 1.3: Porovnání grafů SIR modelu pro různé hodnoty  $\gamma$  (vlevo  $\gamma = 0.1$ , vpravo  $\gamma = 0.7$ ,  $\beta = 0.003$  u obou grafů).

### 1.3 SIR model s vitální dynamikou

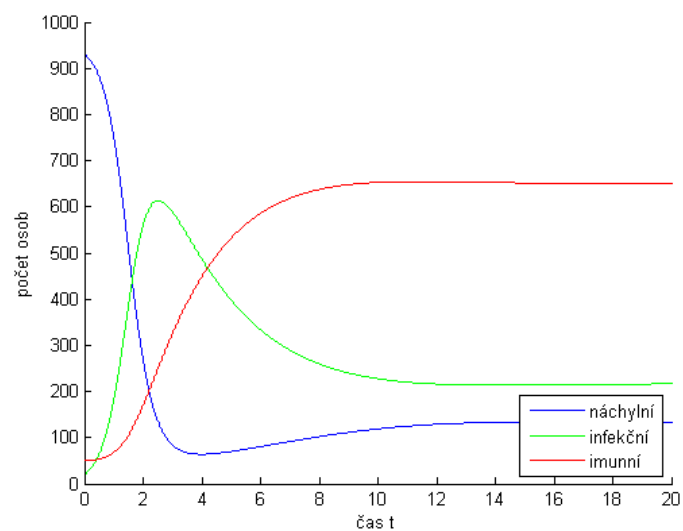
Na rozdíl od základního SIR modelu uvažuje model s vitální dynamikou i natalitu a mortalitu, ty jsou však v rovnováze, a proto nedochází ke změně celkové populace  $N$ . Využívá se především pro endemické nemoci, které působí po delší čas a demografické změny jsou díky tomu nezanedbatelné. Model vypadá následovně:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S), \quad (1.3.1)$$

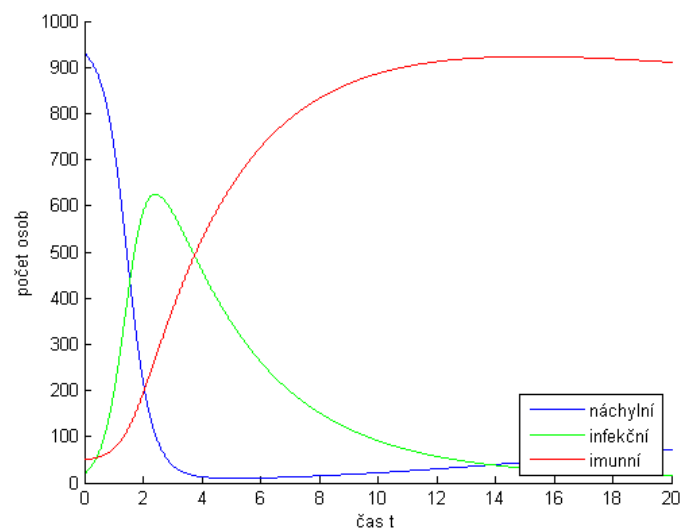
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu)I, \quad (1.3.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \quad (1.3.3)$$

kde  $\mu$  je stejnoměrná míra narození a míra úmrtí, jejíž vliv na model můžeme pozorovat na obrázku 1.4. Jsou zde použity stejné hodnoty pro konstanty  $\gamma$  a  $\beta$  jako v případě základního SIR modelu na obrázku 1.1, navíc přibyla konstanta  $\mu$  s hodnotou 0.1. Ta způsobuje prodloužení epidemie, neboť v populaci neustále přibývají náchylní jedinci. Při použití nižší hodnoty  $\mu$  (viz obrázek 1.5) nebude celkový rozdíl modelů tolik patrný, přesto si můžeme všimnout poklesu počtu imunních jedinců a přírůstku jedinců náchylných.



Obrázek 1.4: Graf pro SIR model s vitální dynamikou ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\mu = 0.1$ ).



Obrázek 1.5: Graf pro SIR model s vitální dynamikou ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\mu = 0.01$ ).

## 1.4 Rozšířené SIR modely

Do modelu je možné zahrnout další jevy, které tvoří výsledky reálnějšími a které lze libovolně kombinovat.

### 1.4.1 Vakcinace

Očkováním před vypuknutím epidemie je část náchylné populace přesunuta přímo mezi imunní jedince. V tomto případě stačí použít základní SIR model a pouze upravit počáteční velikosti jednotlivých tříd. Pokud očkování zasahuje do průběhu epidemie, používá se následující úprava modelu:

$$\frac{dS}{dt} = -(\beta - \psi S)SI, \quad (1.4.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = (\beta - \psi S)SI - \gamma I, \quad (1.4.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \psi S, \quad (1.4.3)$$

míra vakcinace je závislá na počtu náchylných osob  $\psi S$ .

Vakcinace způsobí pomalejší nástup epidemie a celkově sníží počet postižených jedinců, doba trvání epidemie se ale prodlouží (viz obrázek 1.6). V reálu ovšem nemůžeme očekávat, že by očkování mělo 100% úspěšnost.

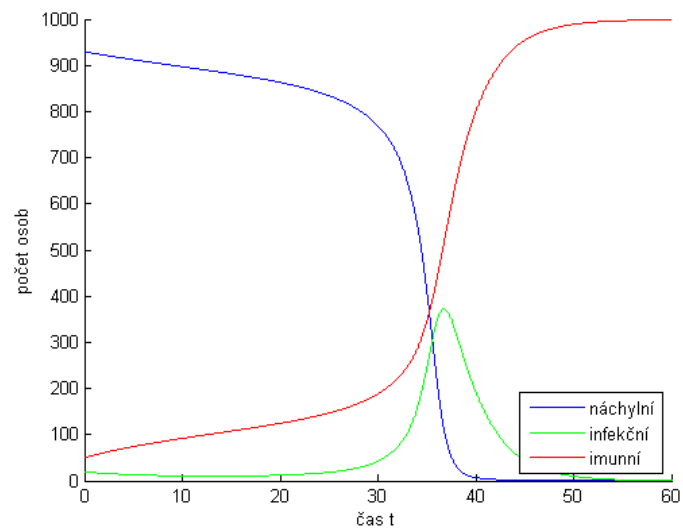
### 1.4.2 Karanténa

Karanténa se využívá ke snížení množství nákaz osob prostřednictvím izolace infekčních nebo náchylných jedinců. Výsledkem je pokles hodnoty prevalence na vrcholu epidemie a snížení počtu zasažených jedinců. Karanténu můžeme modelovat několika různými způsoby.

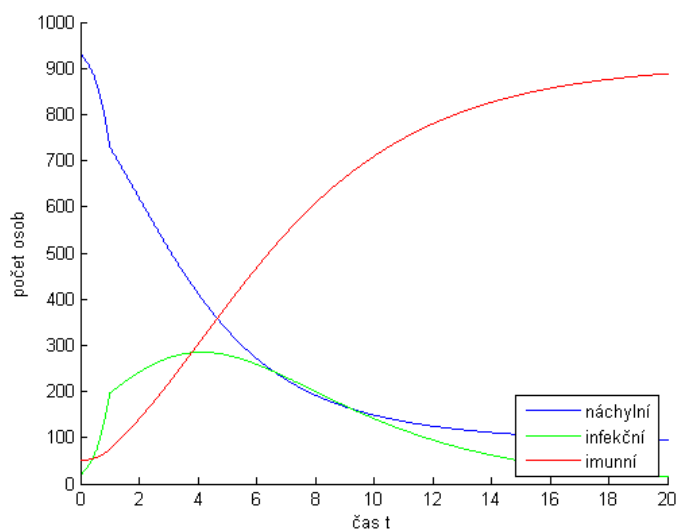
Jednou z možností je uvažování neúplné karantény, kdy v čase  $t_k$  dojde k významnému snížení míry kontaktu mezi náchylnými a infekčními jedinci. V praxi se jedná především o uzavření škol v době epidemie, tuto situaci ilustruje obrázek 1.7. Jak je z obrázku vidět, dopad epidemie se sníží, ale prodlouží se její trvání.

Další možností je přesunout v čase  $t_k$  část z infekčních jedinců (obrázek 1.8) nebo z náchylných jedinců (obrázek 1.9) do úplné izolace (viz. [6]). Naším cílem je samozřejmě poslat do karantény co největší část jedinců

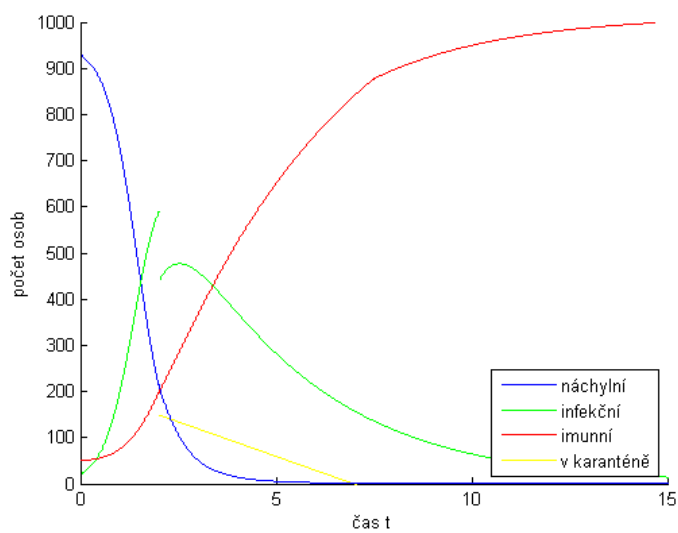
v co nejkratším čase. V tomto případě se do modelu obvykle přidává třída  $Q$ ,  $Q' = -\delta$ , kde  $\delta$  udává počet jedinců, který přejde za jednotku času mezi imunní  $R$ . V případě karantény náchylných jedinců můžeme třídu  $R$  chápat jako jedince vyloučené z procesu nákazy. Podoba rovnice pro  $R'$  do ukončení karantény je následující:  $R' = \gamma I + \delta$ .



Obrázek 1.6: Graf pro SIR model s vakcinací ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\psi = 0.000003$ ).

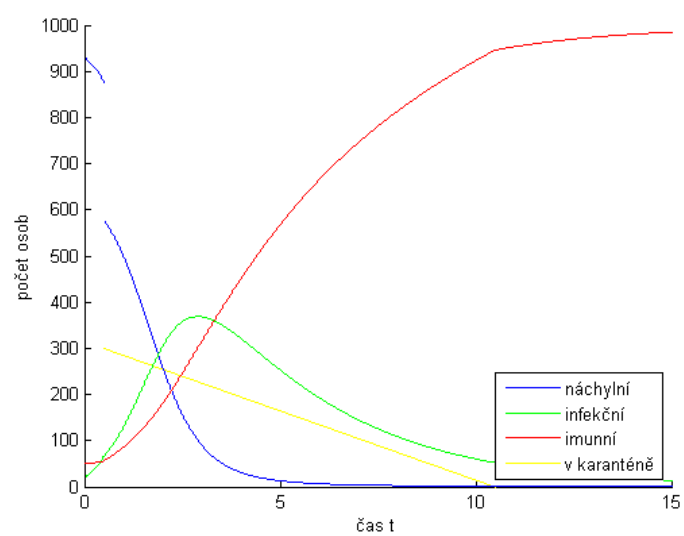


Obrázek 1.7: Graf pro SIR model s poklesem hodnoty  $\beta$  v čase 1 na čtvrtinu ( $\beta_1 = 0.003$ ,  $\beta_2 = 0.00075$ ,  $\gamma = 0.3$ ).



Obrázek 1.8: Graf pro SIR model s karanténou ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ). V čase 2 jsme přesunuli do karantény 150 infekčních jedinců.





Obrázek 1.9: Graf pro SIR model s karanténou ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ). V čase 0.5 jsme přesunuli do karantény 300 náchylných jedinců.

### 1.4.3 Obecná míra kontaktu

Realističtějším modelem je předpokládat míru kontaktu mezi skupinami  $S$  a  $I$  jako neklesající funkci celkové populace  $N$ . Tento přístup je vhodný především pro pohlavně přenosné choroby.

Vytvoříme předpoklad, že průměrný člen populace se dostane do  $C(N)$  kontaktů za jednotku času ( $C'(N) \geq 0$ ) a definujeme

$$\beta(N) = \frac{C(N)}{N}. \quad (1.4.4)$$

Standardnímu výskytu kontaktů odpovídá  $C(N) = \lambda$  (počet kontaktů nezávisí na velikosti populace  $N$ ), při masovém výskytu kontaktů  $C(N) = \beta N$  (počet kontaktů roste lineárně s velikostí populace  $N$ ). V praxi se můžeme setkat také s Michaelis-Mentenovým typem interakce v podobě

$$C(N) = \frac{aN}{1 + bN}. \quad (1.4.5)$$

Pro kontakt ve městech střední velikosti je vhodná forma

$$C(N) = \lambda N^a, \quad a = 0.05. \quad (1.4.6)$$

Protože je nyní velikost populace využívána v modelu, musíme do něj zahrnout i rovnici pro  $N'$ . To nám umožňuje jednoduše zahrnout zemřelé jedince do modelu, kde část  $f$  z  $\gamma I$  členů populace přejde mezi imunní, zbývající část  $(1 - f)$  na nemoc zemře. Parametr  $f$  tedy udává základní míru přežití nemoci. Rovnici pro  $R'$  nemusíme uvádět, neboť  $R$  je stanoveno pomocí  $S$ ,  $I$  a  $N$ , které známe. Model bude vypadat následovně:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(N)SI, \quad (1.4.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(N)SI - \gamma I, \quad (1.4.8)$$

$$\frac{dN}{dt} = -(1 - f)\gamma I. \quad (1.4.9)$$

Pokud by se  $f$  rovnalo 1, celková populace by zůstala konstantní (označme  $N = K$ , platí  $K' = 0$ ) a systém rovnic (1.4.7), (1.4.8) a (1.4.9) by přešel zpět do základního modelu (1.2.1) a (1.2.2) s konstantou  $\beta = \beta(K)$ .

### 1.4.4 Další modifikace

- *Zlepšující se léčba* - V základním modelu předpokládáme uzdravení konstantní rychlostí  $\gamma$ . V průběhu epidemie se ale léčba vyvíjí: nemoc je dříve správně určena a vhodné léky jsou nasazeny rychleji. Míra uzdravení tak lineárně stoupá:

$$\gamma = t\nu. \quad (1.4.10)$$

- *Denní režim* - Přes den je pravděpodobnost nakažení větší, zatímco v noci klesá. Infekční konstantu tedy můžeme zaměnit za sinusoidní křivku závislou na čase, jejímž posunutím zajistíme, že koeficient bude vždy kladný:

$$\beta = \vartheta \sin(\lambda t) + \kappa. \quad (1.4.11)$$

- *Sezónnost* - V základním modelu předpokládáme, že kontakt mezi jedinci je stále stejný, ve skutečnosti se však v průběhu roku mění. Typicky např. u dětských nemocí, kdy pravděpodobnost nákazy vzrůstá se školním rokem a klesá o prázdninách. Tyto sezónní změny můžeme do modelu zahrnout úpravou

$$\beta(t) = \beta_0(1 + \alpha \cos(2\pi t)), \quad (1.4.12)$$

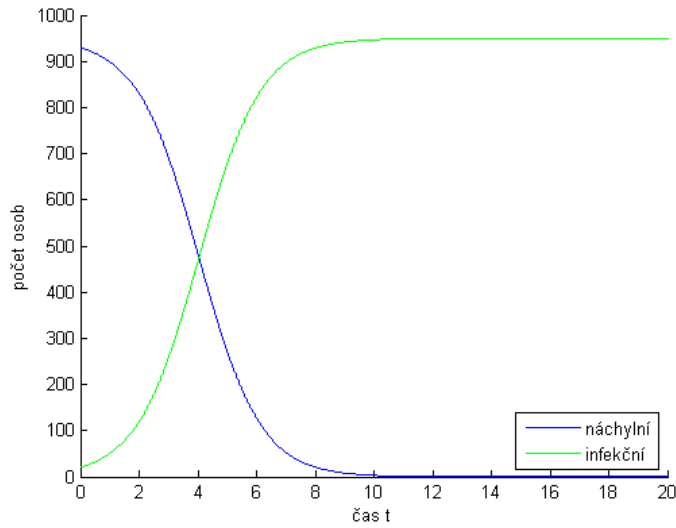
kde  $\beta_0$  je průměrná míra přenosu infekce,  $\alpha$  je amplituda sezónní odchylky,  $0 \leq \alpha \leq 1$ , a čas  $t$  je měřen v rocích. Předpokládáme tedy, že  $\beta(t)$  je periodická funkce (s periodou 1 rok) a model nazýváme sezónně buzený.

## 1.5 SI model

Nejjednodušším modelem je SI model, který využívá pouze tříd náchylných a infekčních jedinců  $S$  a  $I$ . Modelování končí onemocněním celé populace (viz obrázek 1.10) a obvykle se používá v případě, že nás zajímá pouze nástup nemoci. V praxi se jedná o modelování počátečních stadií onemocnění horních cest dýchacích.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (1.5.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI. \quad (1.5.2)$$



Obrázek 1.10: Graf pro SI model ( $\beta = 0.001$ ).

## 1.6 SIS model

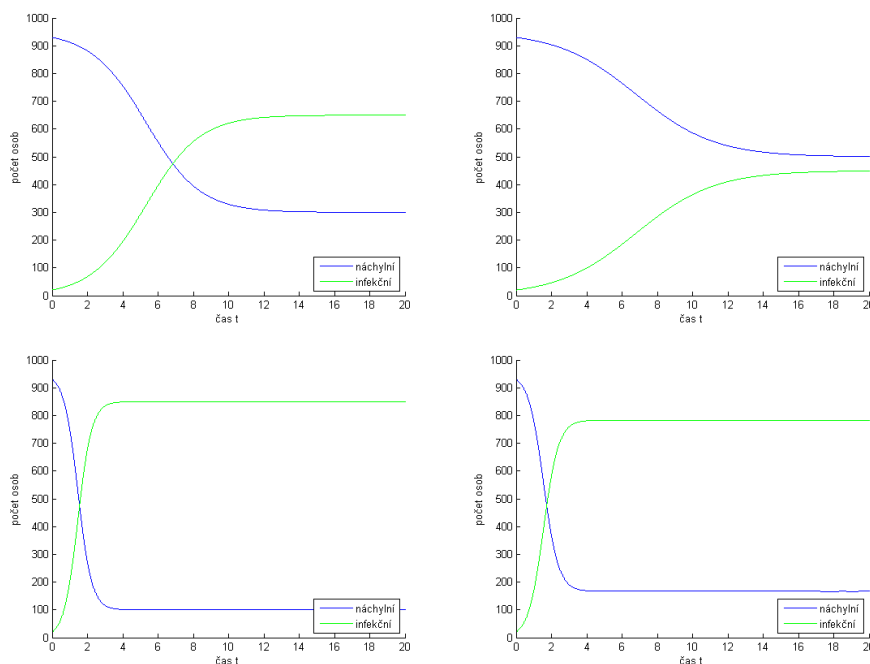
SIS model popisuje nemoci, které nezanechávají imunitu proti opakovanému infikování. Jednotlivci tedy přecházejí z třídy náchylných do třídy infekčních a odtud zpět mezi náchylné:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I, \quad (1.6.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I. \quad (1.6.2)$$

Změnu průběhu nemoci pro různé parametry můžeme pozorovat na obrázku 1.11. Nemoci tohoto typu jsou obvykle bakteriálního původu. Dále se model používá pro velkou část pohlavně přenosných chorob (kapavka), encefalitidy a nemoci způsobené hlísty (paraziti jako roup dětský a škrkavka dětská působící v tenkém střevě, svalovec stočený způsobující trichinelózu, vlasovec mizní způsobující tzv. sloní nemoc apod.).

Základní reprodukční číslo  $\mathcal{R}_0$  se rovná  $(N - \gamma/\beta)\frac{\beta}{\gamma}$  a rozhoduje o tom, zda se nemoc prosadí nebo vymizí. Pokud  $S = \gamma/\beta$ , mluvíme o tzv. endemickém equilibriu a nemoc přetrvává, při  $S = N - \gamma/\beta$  se jedná o tzv. beznákazové equilibrium.



Obrázek 1.11: Porovnání grafů SIS modelu pro různé hodnoty parametrů (vlevo nahoře  $\beta = 0.001$ ,  $\gamma = 0.3$ , vpravo nahoře  $\beta = 0.001$ ,  $\gamma = 0.5$ , vlevo dole  $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ , vpravo dole  $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.5$ ).

## 1.7 SIRI a SIRS modely

Předpoklad trvalé imunity, využívaný v SIR modelu, nespĺňuje celá řada nemocí, např. chřipka, spála, záškrť nebo tuberkulóza.

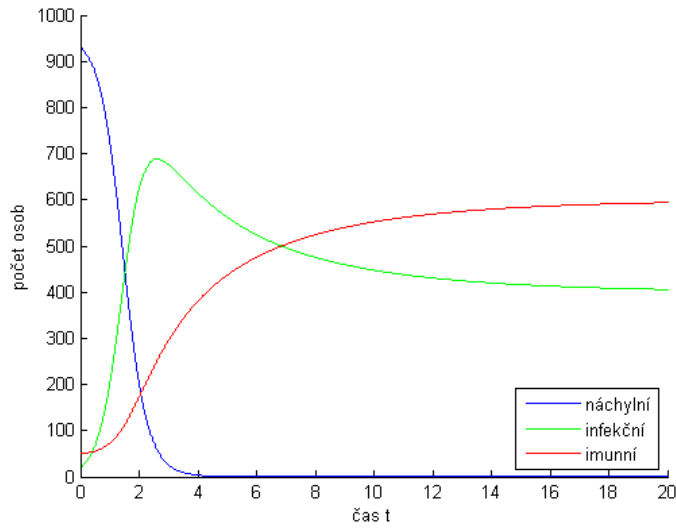
Získaná imunita po prodělání nemoci nemusí být úplná a někteří jedinci se mohou opětovně nakazit. To vyjadřuje model SIRI s konstantou  $\alpha$ , která udává míru reinfekce jako důsledek pouze částečné imunity třídy R:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (1.7.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I + \alpha RI, \quad (1.7.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \alpha RI. \quad (1.7.3)$$

Jak si můžeme všimnout na obrázku 1.12, neúplná imunita epidemii prodlužuje a zhoršuje její dopad na populaci.



Obrázek 1.12: Graf pro SIRI model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\alpha = 0.0005$ ).

Imunita může být také pouze dočasná a postupně se může snižovat. To zachycuje SIRS model:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \theta R, \quad (1.7.4)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad (1.7.5)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \theta R, \quad (1.7.6)$$

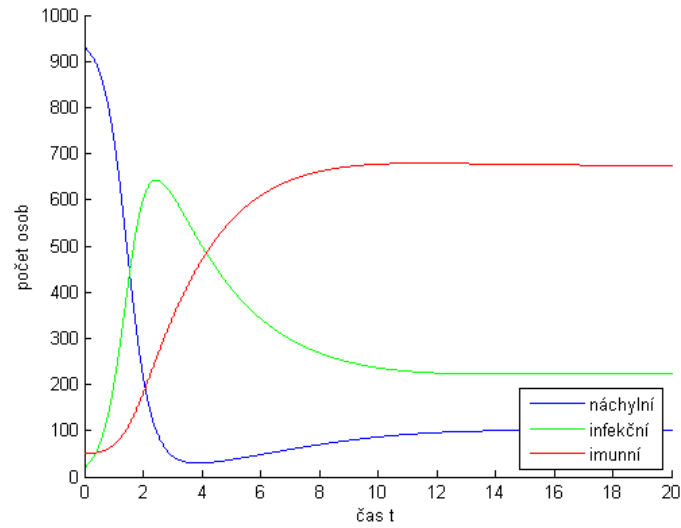
kde  $\theta$  je proporcionální míra ztráty imunity. Tento případ ilustruje obrázek 1.13. V porovnání s obrázkem 1.12 pro SIRI model není epidemie tak závažná a na vrcholu vykazuje nižší prevalenci.

Model můžeme dále upravit zavedením pevně dané konstantní délky dočasné imunity  $\omega$ , po které se imunní jedinec vrátí mezi náchylné, do podoby

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) + \gamma I(t - \omega), \quad (1.7.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \quad (1.7.8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t) - \gamma I(t - \omega). \quad (1.7.9)$$



Obrázek 1.13: Graf pro SIRS model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\theta = 0.1$ ).

## 1.8 SEIR a SEIS modely

Nemoci jako např. tuberkulóza, syfilis, borelioza a nemoci vyvolávané herpetickými viry (opary, plané neštovice, Kaposiho sarkom, mononukleózy, šestá nemoc) se vyznačují tzv. latentním stadiem, kdy je hostitel sice nakažen, ale jeho tělo neobsahuje dostatek patogenních agens, aby mohl nemoc šířit dál, a neobjevují se žádné příznaky nemoci. Proto vznikly tyto modely obsahující další třídu  $E$  jako mezistupeň mezi náchylnými a infekčními jedinci. Rychlost, s jakou nemoc naplno propukne a infikovaný jedinec se stane infekčním, vyjadřuje konstanta  $\sigma$ , průměrná latentní doba je  $1/\sigma$ .

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (1.8.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \sigma E, \quad (1.8.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I, \quad (1.8.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.8.4)$$

U některých nemocí se vyskytuje během latentního stadia určitá nízká míra infekčnosti. To může být modelováno předpokládáním infekčnosti snížené

vynásobením koeficientem  $\varepsilon$  během stadia latence:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(I + \varepsilon E), \quad (1.8.5)$$

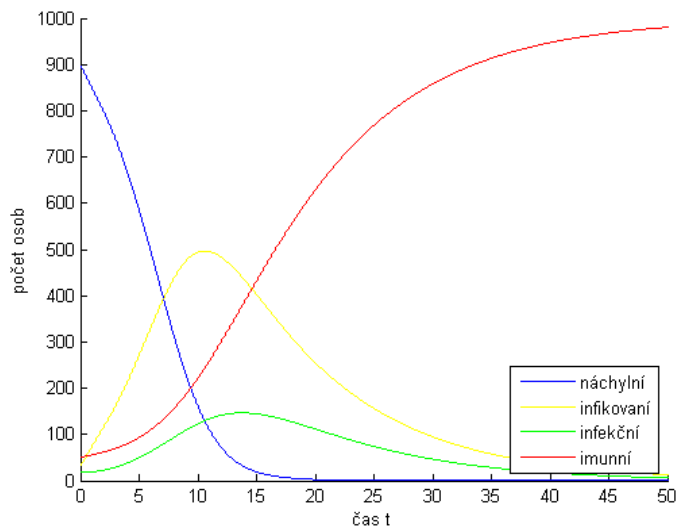
$$\frac{dE}{dt} = \beta S(I + \varepsilon E) - \sigma E, \quad (1.8.6)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I, \quad (1.8.7)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.8.8)$$

Tento model je někdy uváděn také jako SLIR model, s třídou  $L$  s redukovanou infekčností, kterou nahradíme třídou  $E$ .

Základní reprodukční číslo  $\mathcal{R}_0$  je u tohoto modelu rovno  $\frac{\beta N}{\gamma} + \varepsilon \frac{\beta N}{\sigma}$ .



Obrázek 1.14: Graf pro SEIR model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\sigma = 0.1$ ).



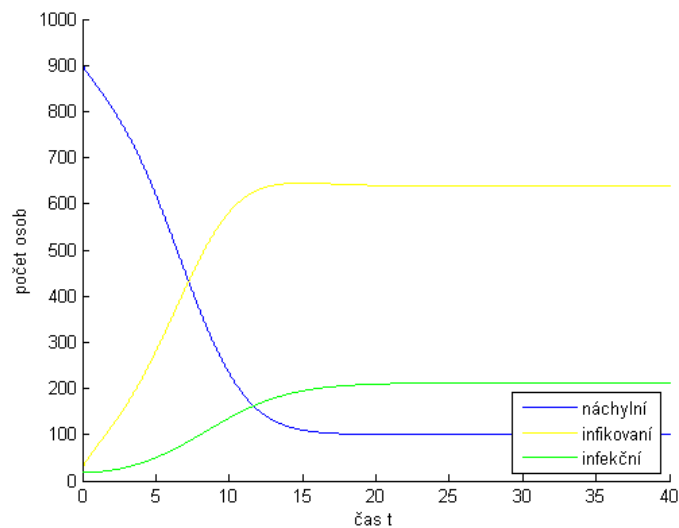
Proti některým nemocem se u nakaženého jedince nevytváří imunita, a proto se po prodělání nemoci vrátí zpět do třídy náchylných:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I, \quad (1.8.9)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \sigma E, \quad (1.8.10)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I. \quad (1.8.11)$$

Dopadem delší latentní doby na průběh epidemie je pomalejší počáteční rychlost epidemie a delší trvání epidemie, jak si můžeme všimnout, porovnáme-li obrázek 1.14, znázorňující graf pro SEIR model, s grafem základního SIR modelu na obrázku 1.1, kde uvažujeme nulovou latenci. Obdobně můžeme porovnávat i obrázek 1.15, ilustrující SEIS model, s grafem SIS modelu (viz obrázek 1.11 vlevo dole), kde byly použity stejné hodnoty konstant  $\beta$  a  $\gamma$ . Celkový počet nakažených na délce latence nezávisí.



Obrázek 1.15: Graf pro SEIS model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\sigma = 0.1$ ).

## 1.9 SIHR model

Tento model popisuje situaci, kdy se nemocní sami od sebe přesouvají do izolace v podobě třídy  $H$  a snižuje se tak kontakt mezi náchylnými a infekčními jedinci a tím i šíření nákazy.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (1.9.1)$$

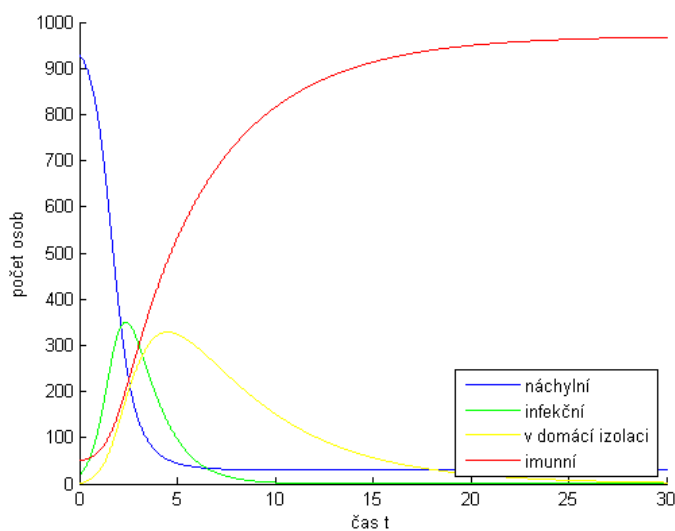
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \theta I, \quad (1.9.2)$$

$$\frac{dH}{dt} = \theta I - \delta H, \quad (1.9.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \delta H. \quad (1.9.4)$$

Konstanta  $\theta$  určuje rychlost, s jakou se infekční jedinci po nakažení přesunou do domácí izolace, konstanta  $\delta$  udává rychlost přechodu jedinců v domácí izolaci mezi imunní.

Izolace způsobí počáteční pomalejší nárůst epidemie, nižší počet onemocněných, ale také delší dobu trvání epidemie. To můžeme pozorovat, srovnáme-li obrázek 1.16 s grafem SIHR modelu s obrázkem 1.1, na kterém je model základní.



Obrázek 1.16: Graf pro SIHR model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\theta = 0.5$ ,  $\delta = 0.2$ ).

## 1.10 SITR model

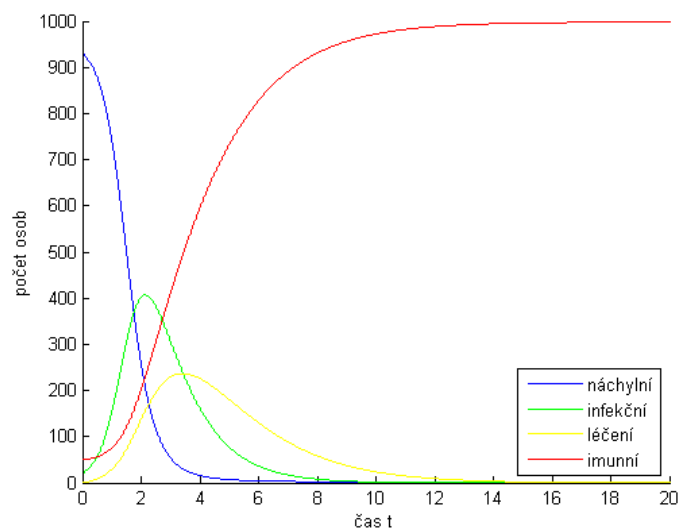
Pokud existuje léčba pro infekční osoby, můžeme předpokládat, že část infekčních jedinců  $\alpha$  za jednotku času je vybrána pro léčení a léčba sníží jejich infekčnost o podíl  $\delta$ . Míra přesunu z třídy léčených je  $\kappa$ . To vede k SITR modelu (viz obrázek 1.17), kde jedinec může být buď náchylný  $\rightarrow$  infekční  $\rightarrow$  imunní, nebo náchylný  $\rightarrow$  infekční  $\rightarrow$  léčený  $\rightarrow$  imunní:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(I + \delta T), \quad (1.10.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(I + \delta T) - (\gamma + \alpha)I, \quad (1.10.2)$$

$$\frac{dT}{dt} = \alpha I - \kappa T, \quad (1.10.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \kappa T. \quad (1.10.4)$$



Obrázek 1.17: Graf pro SITR model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\alpha = 0.5$ ,  $\delta = 0.75$ ,  $\kappa = 0.5$ ).

## 1.11 SIRD model

SIRD model se využívá při modelování nemocí, které mohou být smrtelné. Zavedeme třídu zemřelých jedinců  $D$  a konstantu  $\delta$ , která udává míru úmrtí nakažených jedinců. Tím získáme soustavu

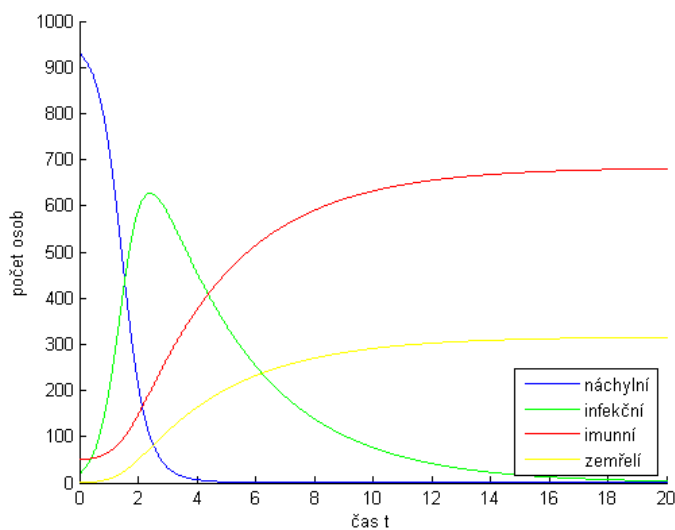
$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (1.11.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad (1.11.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \delta I, \quad (1.11.3)$$

$$\frac{dD}{dt} = \delta I. \quad (1.11.4)$$

Vlastní průběh epidemie se oproti SIR modelu nemění, pouze se kvůli úmrtím snižuje počet imunních jedinců v populaci a stejně tak klesá celková velikost populace  $N$  (viz obrázek 1.18).



Obrázek 1.18: Graf pro SIRD model ( $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\delta = 0.1$ ).

SIRD model lze modifikovat podobně jako SIR model, například zahrnutím vakcinace nebo karantény, zajímavé jsou ovšem především úpravy, které zasahují do třídy  $D$ . Kupříkladu léčba infikovaných snižuje úmrtnost o konstantu  $\zeta$ . Rovnice (1.11.1) a (1.11.2) zůstávají stejné, rovnice (1.11.3)

a (1.11.4) se změně na

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - (\delta - \zeta)I, \quad (1.11.5)$$

$$\frac{dD}{dt} = (\delta - \zeta)I. \quad (1.11.6)$$

Úmrtí můžeme do modelu zahrnout i bez přidání zvláštní třídy D a vyjádřit je pomocí soustavy rovnic (1.4.7), (1.4.8) a (1.4.9). V této soustavě využíváme parametr  $f$  s tím, že předpokládáme míru přežití nemoci přinejmenším rovnu  $f$ .

V [5, str. 688] lze najít následující tvrzení:

**Věta 1.** *Platí, že  $\lim_{t \rightarrow \infty} S = S_\infty$  pro epidemii s reprodukčním číslem  $\mathcal{R}_0$  a s mírou přežití přinejmenším  $f$  není menší než hodnota  $S_\infty$  pro epidemii bez úmrtí s reprodukčním číslem  $\mathcal{R}_0 / f$ .*

Díky této větě jsme schopni získat velmi dobrou aproximaci  $S_\infty$  pro model s úmrtími. Velikost epidemie pro smrtelnou nemoc tedy není stanovena přesně, ale horní hranici velikosti epidemie udává konečná velikost epidemie bez úmrtí s vyšším reprodukčním číslem, což je pro modelování dostačující.

## 1.12 Shrnutí přehledu modelů

Z hlediska přenosových mechanismů zahrnují modely v epidemiologii řadu rozličných faktorů. Jsme schopni zohlednit kontaktní přenášení onemocnění (z člověka na člověka), vertikální přenášení onemocnění (z rodičů na potomky) a vektorové přenášení onemocnění (z mezipřenašitele, např. z krys, komárů nebo klíšťat, na člověka), začlenit do modelu inkubaci, latentní periodu onemocnění, úmrtnost, sezónnost, izolaci, karanténu, vakcinaci, vakcinaci se ztrátou imunity, léčbu, nákazu v rámci skupiny nebo mezi vícero skupinami i u skupin s odlišnou populační dynamikou. Sofistikovanější modely zahrnují věk, pohlaví, prostorovou strukturu rozložení populace, cestování, psychologické struktury, odlišné pravděpodobnosti nakažení pro různé věkové kategorie a zjednodušené demografické jevy (natalita, mortalita, migrace). Koeficienty v modelech mohou být konstantní nebo závislé na čase. Předchozí výčet, který byl obsahem této kapitoly, tedy představuje pouze omezenou část možností, zvláště vzhledem k tomu, že jsme schopni výše uvedené alternativy rozšíření modelů navzájem kombinovat a vytvářet tak detailnější a složitější modely.

Většina deterministických modelů je založena na soustavě obyčejných diferenciálních rovnic, ale pro komplikovanější modely jsou využívány např. parciální diferenciální rovnice prvního nebo druhého řádu, diferenciální rovnice se zpožděním a diferenciální rovnice s impulsy.

Někdy jsou využívány i modely diskrétní, především pro stavy před vypuknutím epidemie, pro modelování podle sesbíraných statistických dat nebo u modelů s věkovou strukturou. Jsou tvořeny soustavou diferenčních rovnic, vzhledem k povaze statistických údajů je časový krok obvykle volen jako jeden den.

Při studiu deterministických modelů nás obvykle zajímá především korektnost modelů a jejich řešení, přetrvávání nemocí, existence a stabilita stacionárních řešení, které charakterizují šíření nemocí a jejich endemickost, existence a stabilita periodických řešení, které popisují oscilaci přenosu nemocí, a výskyt bifurkací a chaotického chování.

# Kapitola 2

## Analýza základního SIR modelu

### 2.1 Převedení modelu na rovnici vyššího řádu

Věta v této kapitole byla vyslovena v [3], z této publikace vychází i idea důkazu, který je zde podrobněji rozpracován.

**Věta 2.** *Systém rovnic (1.2.1), (1.2.2) a (1.2.3) je ekvivalentní s nelineární rovnicí druhého řádu*

$$R'' = c \beta R' e^{-\frac{\beta}{\gamma}R} - \gamma R', \quad (2.1.1)$$

kde  $c = S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma}R_0}$ . Pro neznámé  $S$  a  $I$  platí  $S = c e^{-\frac{\beta}{\gamma}R}$ ,  $I = N - S - R$ .

*Důkaz.* Nejprve zderivujeme (1.2.1) podle času a do získané rovnice

$$S'' = -\beta S'I - \beta S I' \quad (2.1.2)$$

dosadíme za  $I$  podíl z (1.2.1), tj.

$$I = -\frac{S'}{\beta S}, \quad (2.1.3)$$

odkud dostaneme

$$S'' = \frac{(S')^2}{S} - \beta S I'. \quad (2.1.4)$$

Rovnici (2.1.4) vydělíme součinem  $-\beta S$  a po úpravě získáme vztah

$$I' = -\frac{1}{\beta} \left[ \frac{S''}{S} - \left( \frac{S'}{S} \right)^2 \right]. \quad (2.1.5)$$

Nyní upravíme rovnici (1.2.2). Za levou stranu dosadíme vztah (2.1.5) a za  $I$  dosadíme (2.1.3), vynásobíme  $-\beta$  a získáme

$$\frac{S''}{S} - \left( \frac{S'}{S} \right)^2 = S' \beta - \gamma \frac{S'}{S}. \quad (2.1.6)$$

Do rovnice (1.2.3) dosadíme za  $I$  ze vztahu (2.1.3), tj.

$$R' = -\frac{\gamma S'}{\beta S}, \quad (2.1.7)$$

čímž máme z (1.2.1) i z (1.2.3) eliminovanou proměnnou  $I$ . Vztah (2.1.7) zintegrujeme podle času na

$$R + c_1 = -\frac{\gamma}{\beta} (\ln |S|) \quad (2.1.8)$$

a upravíme do podoby

$$S = c e^{-\frac{\beta}{\gamma} R}, \quad (2.1.9)$$

kde  $c$  je kladná integrační konstanta, kterou určíme z podmínek  $R(0) = R_0$ ,  $S(0) = S_0$ , tj.

$$c = S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0}. \quad (2.1.10)$$

Rovnici (2.1.9) pak zderivujeme podle času na

$$S' = -c \frac{\beta}{\gamma} R' e^{-\frac{\beta}{\gamma} R}. \quad (2.1.11)$$

Podruhé zderivujeme rovnici (2.1.7) podle času a do získaného vztahu

$$R'' = -\frac{\gamma}{\beta} \left[ \frac{S''}{S} - \left( \frac{S'}{S} \right)^2 \right] \quad (2.1.12)$$

dosadíme z rovnice (2.1.6) a roznásobíme, tj.

$$R'' = -\gamma S' + \frac{\gamma^2 S'}{\beta S}. \quad (2.1.13)$$



Ted' už jen dosadíme za  $S'$  z (2.1.11) a součin  $\frac{\gamma^2 S'}{\beta S}$  nahradíme na základě vztahu (2.1.7) součinem  $-\gamma R'$  a získáme nelineární rovnici druhého řádu

$$R'' = c \beta R' e^{-\frac{\beta}{\gamma} R} - \gamma R'. \quad (2.1.14)$$

□

Modelování epidemie pomocí jedné nelineární ODR 2. řádu zkracuje čas numerické simulace oproti běžně užívané soustavě ODR (viz str. 62). Zároveň toto vyjádření pomáhá dokázat větu 3 v následující sekci.

## 2.2 Převedení modelu na soustavu rovnic s parametrem

Věta v této kapitole byla opět vyslovena v [3], z této publikace vychází i idea důkazu, který je zde podrobněji rozpracován.

**Věta 3.** *Řešení SIR soustavy lze vyjádřit parametricky pomocí parametru  $u$  ve tvaru:*

$$t = \int_{u_0}^u \frac{d\xi}{\xi(-\beta N - \gamma \ln(\xi) + c\beta\xi)}, \quad (2.2.1)$$

$$S = cu, \quad (2.2.2)$$

$$I = \frac{\gamma}{\beta} \ln(u) - cu + N, \quad (2.2.3)$$

$$R = -\frac{\gamma}{\beta} \ln(u), \quad (2.2.4)$$

kde  $c = S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0}$ .

*Poznámka.* Platí  $t = 0$  pro  $u = u_0$  a  $t > 0$  pro  $u < u_0$ .

*Důkaz.* Zavedeme funkci  $u(t)$  předpisem

$$u = e^{-\frac{\beta}{\gamma} R}. \quad (2.2.5)$$

Dále si vyjádříme první a druhou derivaci  $u$  podle času:

$$u' = -\frac{\beta}{\gamma} R' u, \quad (2.2.6)$$

$$u'' = -\frac{\beta}{\gamma} R'' u - u' \frac{\beta}{\gamma} R'. \quad (2.2.7)$$

Platí

$$R' = -\frac{\gamma u'}{\beta u}, \quad (2.2.8)$$

$$R'' = -\frac{\gamma}{\beta} \frac{u'' + \frac{\beta}{\gamma} R' u'}{u}. \quad (2.2.9)$$

Nyní využijeme větu 2 a dosazením do (2.1.1) získáme

$$-\frac{\gamma}{\beta} \frac{u'' - \frac{\beta}{\gamma} \frac{u' \gamma u'}{\beta u}}{u} - \frac{\gamma u'}{\beta u} (\gamma - c\beta u) = 0, \quad (2.2.10)$$

po úpravách a vynásobením  $u^2$  dostaneme rovnici

$$uu'' - (u')^2 + uu'(\gamma - c\beta u) = 0. \quad (2.2.11)$$

Nyní si zavedeme novou funkci  $\phi$  předpisem

$$\phi = \frac{dt}{du} \quad (2.2.12)$$

a odtud

$$u' = \frac{1}{\phi}, \quad (2.2.13)$$

$$u'' = -\frac{1}{\phi^2} \frac{d\phi}{dt} = -\frac{1}{\phi^3} \frac{d\phi}{du}. \quad (2.2.14)$$

Dosazením do (2.2.11) získáme rovnici

$$-u \frac{1}{\phi^3} \frac{d\phi}{du} - \left(\frac{1}{\phi}\right)^2 + u \frac{1}{\phi} (\gamma - c\beta u) = 0 \quad (2.2.15)$$

a po roznásobení  $\phi^3$ , vydělením  $-u$  a následné úpravě dostaneme diferenciální rovnici Bernoulliho typu

$$\frac{d\phi}{du} + \frac{1}{u} \phi = (\gamma - c\beta u) \phi^2. \quad (2.2.16)$$

Obecným řešením této rovnice (viz příloha A.2) je

$$\phi(u) = \frac{1}{u(C - \gamma \ln u + c\beta u)}, \quad (2.2.17)$$

kde  $C$  je libovolná integrační konstanta. Pokud toto řešení zintegrujeme podle  $u$ , získáme

$$\int \frac{dt}{du} du = \int \frac{1}{u(C - \gamma \ln u + c\beta u)} du, \quad (2.2.18)$$

resp. pokud použijeme určité integrály a přeznačíme integrační proměnné, dostáváme

$$\int_{t_0}^t 1 d\tau = \int_{u_0}^u \frac{1}{\xi(C - \gamma \ln(\xi) + c\beta\xi)} d\xi, \quad (2.2.19)$$

$$t - t_0 = \int_{u_0}^u \frac{d\xi}{\xi(C - \gamma \ln(\xi) + c\beta\xi)}, \quad (2.2.20)$$

za  $t_0$  můžeme zvolit nulu bez újmy na obecnosti.

Z (2.1.9) vyjádříme

$$S = cu \quad (2.2.21)$$

a zlogaritmováním (2.2.5) získáme

$$R = -\frac{\gamma}{\beta} \ln(u). \quad (2.2.22)$$

Předpis pro  $I$  získáme následujícím způsobem: nejprve vynásobíme rovnici (2.2.17) součinem  $\beta u$  a upravíme, tedy

$$\frac{\beta u}{u'} = \frac{\beta}{C - \gamma \ln u + c\beta u}, \quad (2.2.23)$$

dále dosazením ze vztahu (2.2.8) dostaneme rovnici

$$-\frac{\beta}{\frac{\beta}{\gamma} R'} = \frac{\beta}{C - \gamma \ln u + c\beta u}, \quad (2.2.24)$$

po úpravě

$$-\frac{\gamma}{R'} = \frac{\beta}{C - \gamma \ln u + c\beta u}, \quad (2.2.25)$$

využijeme vztahu (2.1.7) a upravíme levou stranu rovnice, tj.

$$-\frac{\beta S}{S'} = -\frac{\beta}{C - \gamma \ln u + c\beta u}, \quad (2.2.26)$$

a následně s využitím vztahu (2.1.3) a po úpravě získáme

$$I = \frac{\gamma}{\beta} \ln(u) - cu - \frac{C}{\beta}. \quad (2.2.27)$$

Součtem (2.2.21), (2.2.22) a (2.2.27) získáváme

$$S + I + R = -\frac{C}{\beta}, \quad (2.2.28)$$

odtud

$$C = -\beta N. \quad (2.2.29)$$

Získali jsme parametricky vyjádřené neznámé funkce  $S$ ,  $I$  a  $R$  a čas  $t$ . Číselnou hodnotu  $u$  v čase nula určují počáteční podmínky a parametry modelu, respektive

$$u_0 = e^{-\frac{\beta}{\gamma} R_0}. \quad (2.2.30)$$

□

Výhodou parametrického vyjádření řešení je skutečnost, že udává analytické řešení popisující dynamický vývoj SIR systému pro dané počáteční podmínky  $S_0, I_0$  a  $R_0$  a libovolné hodnoty konstant  $\beta$  a  $\gamma$ . Přesnost řešení ovlivňuje pouze integrál, který nemusíme být schopní spočítat analyticky.

## 2.2.1 Vrchol epidemie

Funkce  $I(t)$  je diferencovatelná a v čase, ve kterém dosahuje svého maxima (dále budeme značit  $t_{max}$ ), musí mít nulovou první derivaci. Platí

$$0 = I'(t_{max}) = \beta S(t_{max})I(t_{max}) - \gamma I(t_{max}), \quad (2.2.31)$$

po úpravách získáme vztah

$$S(t_{max}) = \gamma/\beta. \quad (2.2.32)$$

Z parametrického vyjádření SIR modelu můžeme jednoduše vyjádřit maximální počet nemocných i čas, ve kterém tento stav nastane. Víme, že nejvíce pacientů je pro  $S(t_{max}) = \gamma/\beta$ . Z (2.2.2) pak získáme hodnotu parametru  $u$ , se kterou určíme maximum nemocných jako

$$u_{max} = \frac{\gamma}{\beta c}. \quad (2.2.33)$$

Dosazením (2.2.33) do vztahu (2.2.3) získáme nejvyšší počet infekčních jedinců jako

$$I_{max} = I(t_{max}) = \frac{\gamma}{\beta} \ln \left( \frac{\gamma}{\beta c} \right) - \frac{\gamma}{\beta} + N. \quad (2.2.34)$$

Toho je dosaženo v čase

$$t_{max} = \int_{u_0}^{u_{max}} \frac{d\xi}{\xi(-\beta N - \gamma \ln(\xi) + c\beta\xi)}. \quad (2.2.35)$$

Připomeňme, že

$$u_0 = e^{-\frac{\beta}{\gamma} R_0}, \quad c = S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0}, \quad u_{max} = \frac{\gamma}{\beta S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0}}, \quad (2.2.36)$$

a tedy

$$I_{max} = \frac{\gamma}{\beta} \ln \left( \frac{\gamma}{\beta} \right) - \frac{\gamma}{\beta} \ln(S_0) - R_0 - \frac{\gamma}{\beta} + N,$$

$$t_{max} = \int_{\left( e^{-\frac{\beta}{\gamma} R_0} \right)}^{\left( \frac{\gamma}{\beta S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0}} \right)} \frac{d\xi}{\xi \left( -\beta N - \gamma \ln(\xi) + S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0} \beta \xi \right)}.$$

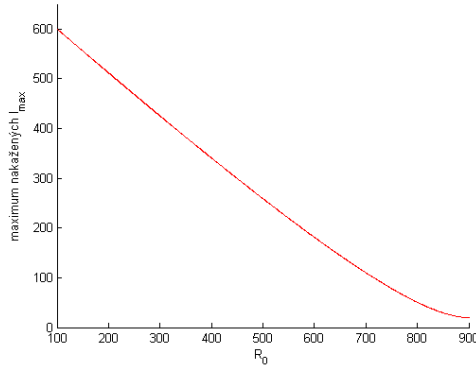
Hodnotu tohoto integrálu jsme schopni přibližně stanovit za použití numerických řešičů.

Počet infekčních jedinců na vrcholu epidemie klesá s rostoucím počtem imunních jedinců na počátku epidemie (obrázek 2.1), analyticky:

$$\begin{aligned} \frac{dI_{max}}{dR_0} &= \frac{d}{dR_0} \left[ \frac{\gamma}{\beta} \ln \left( \frac{\gamma}{\beta} \right) - \frac{\gamma}{\beta} \ln(N - R_0 - I_0) - R_0 - \frac{\gamma}{\beta} + N \right] \\ &= -\frac{\gamma}{\beta} \left( -\frac{1}{N - R_0 - I_0} \right) - 1 = \frac{\gamma}{\beta S_0} - 1. \end{aligned}$$

Protože musí platit, že  $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$  (viz str. 20),  $\frac{dI_{max}}{dR_0} < 0$  a funkce  $I_{max}$  je v závislosti na  $R_0$  klesající.

Hodnota  $I_{max}$  klesá i při zvětšujícím se podílu parametrů  $\gamma$  a  $\beta$  (obrázek 2.2), jak můžeme opět analyticky dokázat. Označme  $\frac{\gamma}{\beta} =: \delta$ ,



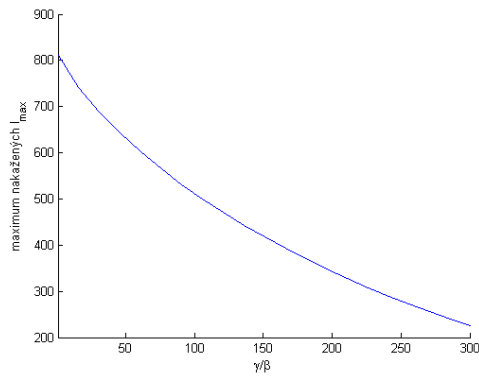
Obrázek 2.1: Počet infekčních jedinců na vrcholu epidemie  $I_{max}$  v závislosti na  $R_0$ ,  $N = 1020$ ,  $I_0 = 20$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\beta = 0.003$ .

$$\begin{aligned}
 \frac{dI_{max}}{d\delta} &= \frac{d}{d\delta} [\delta \ln(\delta) - \delta \ln(S_0) - R_0 - \delta + N] \\
 &= \ln(\delta) + \frac{\delta}{\delta} - \ln(S_0) - 1 \\
 &= \ln(\delta) - \ln(S_0) = \ln\left(\frac{\gamma}{\beta}\right) - \ln(S_0).
 \end{aligned}$$

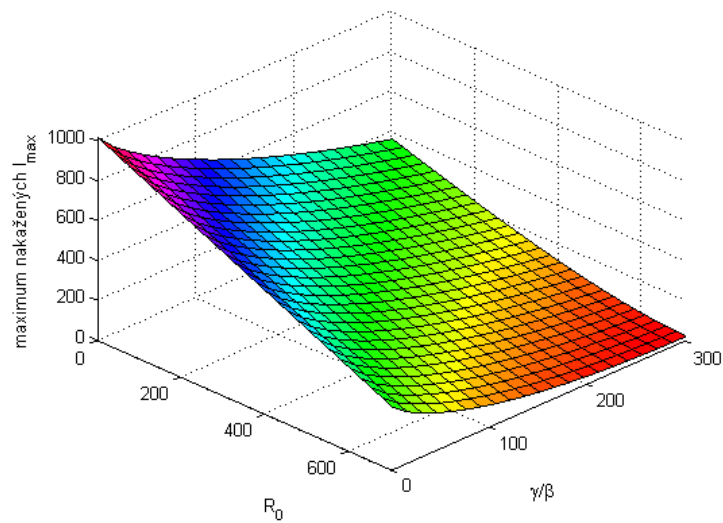
Jak již bylo zmíněno,  $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$ , a tedy  $\ln(S_0) > \ln\left(\frac{\gamma}{\beta}\right)$ . Proto je vždy  $\frac{dI_{max}}{d\delta} < 0$  a funkce  $I_{max}$  je v závislosti na  $\frac{\gamma}{\beta}$  klesající.

Závislost  $I_{max}$  na hodnotách  $R_0$  i  $\frac{\gamma}{\beta}$  souhrnně zachycuje obrázek 2.3.

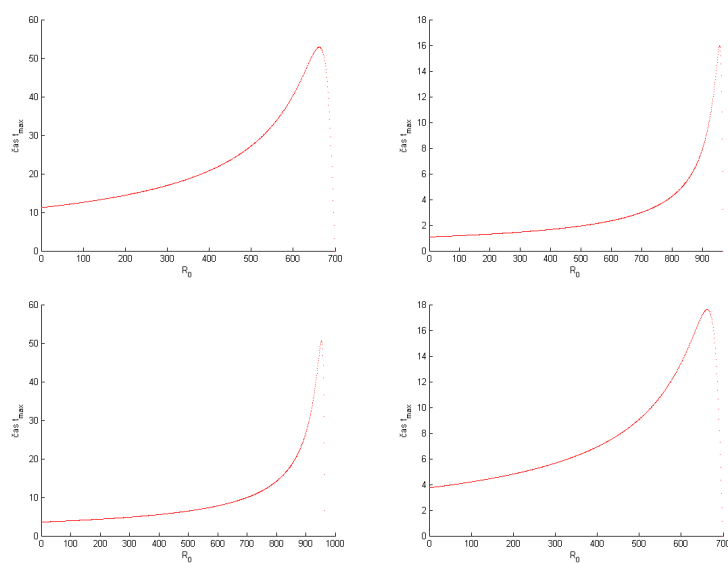
Čas, ve kterém epidemie dosáhne svého vrcholu a infekčních jedinců je nejvíce, rovněž závisí na zastoupení imunních jedinců v populaci. Obecně více imunních jedinců na začátku epidemie znamená prodloužení epidemie a pozdější dosažení jejího vrcholu, záleží ovšem i na počtu jedinců v ostatních třídách v čase 0 a také na parametrech  $\gamma$  a  $\beta$ . Podrobnější analýza funkce  $t_{max}(R_0)$  by tedy byla velice složitá, přibližnou představu o jejím chování si můžeme udělat na základě numerických experimentů na obrázcích 2.4 a 2.5.



Obrázek 2.2: Počet infekčních jedinců na vrcholu epidemie  $I_{max}$  v závislosti na podílu  $\frac{\gamma}{\beta}$ ,  $S_0 = 800$ ,  $I_0 = 20$ ,  $R_0 = 200$ .

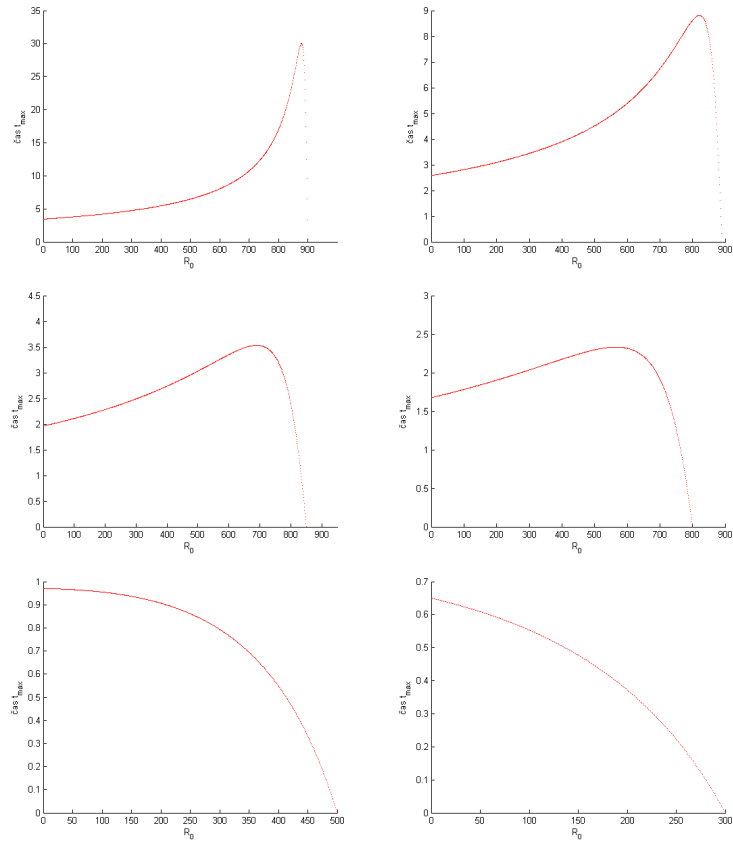


Obrázek 2.3: Změna počtu infekčních jedinců na vrcholu epidemie  $I_{max}$  v závislosti na podílu  $\frac{\gamma}{\beta}$  a na  $R_0$ ,  $N = 1020$ ,  $I_0 = 20$ .



Obrázek 2.4: Čas  $t_{max}$  dosažení maximálního počtu infekčních jedinců  $I_{max}$  v závislosti na  $R_0$ ,  $N = 1000$ ,  $I_0 = 1$ , zleva doprava  $\gamma = 0.3, 0.3, 0.1, 0.9$ ,  $\beta = 0.001, 0.01, 0.003, 0.003$ .





Obrázek 2.5: Čas  $t_{max}$  dosažení maximálního počtu infekčních jedinců  $I_{max}$  v závislosti na  $R_0$ ,  $N = 1000$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\beta = 0.003$ , zleva doprava  $I_0 = 1, 10, 50, 100, 400, 600$ .

## 2.3 Převedení modelu na rovnici Abelova typu se separovanými proměnnými

**Věta 4.** *Systém rovnic (1.2.1), (1.2.2) a (1.2.3) je ekvivalentní s rovnicí Abelova typu*

$$\frac{dv}{d\psi} = \frac{\beta}{\gamma}v^2 + \beta v^3, \quad (2.3.1)$$

kde  $v = \frac{R'}{R''}$ . Pro neznámé funkce  $v$  závislosti na  $v$  platí:  $S = \frac{1}{\beta} \left( \frac{1}{v} + \gamma \right)$ ,  
 $R = -\frac{\gamma}{\beta} \left[ \ln \left( \gamma + \frac{1}{v} \right) - \ln (\beta S_0) - \frac{\beta}{\gamma} R_0 \right]$ ,  $I = N - S - R$ .

*Důkaz.* Z rovnice (1.2.3) vyjádříme  $I$  a vztah následně zderivujeme podle času, tedy

$$I = \frac{R'}{\gamma}, \quad (2.3.2)$$

$$I' = \frac{R''}{\gamma}. \quad (2.3.3)$$

Do rovnice (1.2.1) dosadíme za  $I$  vztah (2.3.2), do rovnice (1.2.2) dosadíme za  $I$  a  $I'$  vztahy (2.3.2) a (2.3.3):

$$S' = -\frac{\beta}{\gamma} S R', \quad (2.3.4)$$

$$\frac{R''}{\gamma} = \frac{\beta}{\gamma} S R' - R'. \quad (2.3.5)$$

Z (2.3.5) vyjádříme součin

$$\beta S = \frac{R''}{R'} + \gamma \quad (2.3.6)$$

a zderivujeme podle času na

$$\beta S' = \frac{R'''}{R'} - \left( \frac{R''}{R'} \right)^2. \quad (2.3.7)$$

Rovnici (2.3.4) vynásobíme konstantou  $\beta$ , do pravé strany dosadíme ze vztahu (2.3.6) a levou stranu nahradíme vztahem (2.3.7), získáme tedy rovnici

$$\frac{R'''}{R'} - \left( \frac{R''}{R'} \right)^2 = \left( \frac{R''}{R'} + \gamma \right) \left( -\frac{\beta}{\gamma} R' \right). \quad (2.3.8)$$

Pro zjednodušení zavedeme substituci

$$R' = \psi, \quad R'' = \psi', \quad R''' = \psi'' \quad (2.3.9)$$

a dosadíme do (2.3.8), vynásobíme  $\psi^2$  a získáme následující diferenciální rovnici druhého řádu

$$(\psi')^2 - \psi\psi'' = \frac{\beta}{\gamma}\psi^2\psi' + \beta\psi^3. \quad (2.3.10)$$

S pomocí transformace

$$w = \frac{dt}{d\psi} = \frac{1}{\psi'}, \quad (2.3.11)$$

$$\psi' = \frac{1}{w}, \quad \psi'' = -\frac{1}{w^3} \frac{dw}{d\psi}, \quad (2.3.12)$$

se (2.3.10) změň na

$$\left(\frac{1}{w}\right)^2 + \psi \frac{1}{w^3} \frac{dw}{d\psi} = \frac{\beta}{\gamma} \psi^2 \frac{1}{w} + \beta\psi^3 \quad (2.3.13)$$

a po vynásobení s  $w^3$  a úpravě získáme

$$\psi \frac{dw}{d\psi} + w = \frac{\beta}{\gamma} \psi^2 w^2 + \beta\psi^3 w^3. \quad (2.3.14)$$

Zavedeme si novou funkci  $v$  předpisem

$$v = w\psi = \frac{\psi}{\psi'}, \quad (2.3.15)$$

kterou dosadíme do rovnice (2.3.14) a upravíme na

$$\psi \frac{dw}{d\psi} + w = \frac{\beta}{\gamma} v^2 + \beta v^3. \quad (2.3.16)$$

Využijeme-li rovnost

$$\psi \frac{dw}{d\psi} + w = \psi \frac{d}{d\psi} \left( \frac{1}{\psi'} \right) + \frac{1}{\psi'} = \frac{d}{d\psi} \left( \psi \frac{1}{\psi'} \right), \quad (2.3.17)$$

získáme diferenciální rovnici Abelova typu

$$\frac{dv}{d\psi} = \frac{\beta}{\gamma} v^2 + \beta v^3. \quad (2.3.18)$$

Úpravou rovnice (2.3.6) získáme předpis pro  $S$ :

$$S = \frac{1}{\beta} \left( \frac{R''}{R'} + \gamma \right) = \frac{1}{\beta} \left( \frac{1}{v} + \gamma \right). \quad (2.3.19)$$

Předpis pro  $R$  získáme z (2.3.15) s využitím vztahu (2.1.1) z věty 2:

$$v = \frac{R'}{R''} = \frac{R'}{S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0} \beta R' e^{-\frac{\beta}{\gamma} R} - \gamma R'}, \quad (2.3.20)$$

$$v = \frac{1}{S_0 \beta e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0} e^{-\frac{\beta}{\gamma} R} - \gamma}, \quad (2.3.21)$$

$$\frac{1}{v} + \gamma = S_0 \beta e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0} e^{-\frac{\beta}{\gamma} R}. \quad (2.3.22)$$

Po úpravách rovnici zlogaritmujeme, tedy

$$\ln \left( \frac{\frac{1}{v} + \gamma}{S_0 \beta e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0}} \right) = -\frac{\beta}{\gamma} R, \quad (2.3.23)$$

a vyjádříme  $R$ :

$$R = -\frac{\gamma}{\beta} \left[ \ln \left( \gamma + \frac{1}{v} \right) - \ln(\beta S_0) - \frac{\beta}{\gamma} R_0 \right]. \quad (2.3.24)$$

□

Také soustavu rovnic (1.3.1), (1.3.2) a (1.3.3), tedy soustavu pro SIR model s vitální dynamikou, můžeme převést na Abelovu rovnici. Tato transformace je provedena v [3, str.190]:

$$\frac{dv}{d\psi} = \left( a + \frac{b}{\psi} \right) v^3 + \left( c + \frac{\mu}{\psi} \right) v^2, \quad (2.3.25)$$

kde  $a = \beta \left( \frac{\mu}{\gamma} + 1 \right)$ ,  $b = \mu(\mu + \gamma - \beta N)$ ,  $c = \frac{\beta}{\gamma}$ ,  $\psi = R' + \mu R$ ,  $v = \frac{\psi}{\psi'}$ .

## Řešení rovnice Abelova typu

Rovnici (2.3.1) můžeme řešit metodou separace proměnných. Je-li pravá strana rovnice

$$\frac{dv}{d\psi} = \frac{\beta}{\gamma}v^2 + \beta v^3$$

rovná nule, získáváme konstantní řešení

$$v = -\frac{1}{\gamma}, \quad v = 0.$$

Pokud je ale různá od nuly, můžeme provést následující úpravu:

$$\frac{dv}{\frac{\beta}{\gamma}v^2 + \beta v^3} = d\psi. \quad (2.3.26)$$

Vztah zintegrujeme, tedy

$$\int \frac{dv}{\frac{\beta}{\gamma}v^2 + \beta v^3} = \int 1d\psi, \quad (2.3.27)$$

a použijeme rozklad na parciální zlomky:

$$\int \left( \frac{\gamma^3}{\beta\gamma v + \beta} - \frac{\gamma^2}{\beta v} + \frac{\gamma}{\beta v^2} \right) dv = \int 1d\psi. \quad (2.3.28)$$

Nyní už snadno získáme řešení

$$-\frac{\gamma^2}{\beta} \ln(v) + \frac{\gamma^2}{\beta} \ln(\gamma v + 1) - \frac{\gamma}{\beta v} = \psi + c. \quad (2.3.29)$$

Ze vztahu (2.3.21) víme, že

$$v_0 := v(t_0) = \frac{1}{S_0\beta e^{\frac{\beta}{\gamma}R_0} e^{-\frac{\beta}{\gamma}R_0} - \gamma} = \frac{1}{S_0\beta - \gamma}$$

a ze vztahů (1.2.3) a (2.3.9)

$$\psi_0 := \psi(t_0) = R'(0) = \gamma I_0.$$

Odtud získáme hodnotu integrační konstanty  $c$  jako

$$c = -\gamma I_0 - \frac{\gamma^2}{\beta} \ln \left( \frac{1}{S_0 \beta - \gamma} \right) + \frac{\gamma^2}{\beta} \ln \left( \frac{\gamma}{S_0 \beta - \gamma} + 1 \right) - \frac{\gamma S_0 \beta - \gamma^2}{\beta},$$

po úpravě

$$c = \frac{\gamma^2}{\beta} \left( \ln(S_0 \beta) + 1 - \frac{\beta I_0}{\gamma} - \frac{\beta S_0}{\gamma} \right). \quad (2.3.30)$$

Nyní provedme následující úpravy:

$$\frac{dR}{dt} = \psi, \quad (2.3.31)$$

$$\frac{dR(v)}{dv} \frac{dv}{dt} = \psi(v), \quad (2.3.32)$$

po dosazení za  $R$  a  $\psi$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dv} \left[ -\frac{\gamma}{\beta} \left( \ln \left( \gamma + \frac{1}{v} \right) - \ln \left( \beta S_0 e^{\frac{\beta}{\gamma} R_0} \right) \right) \right] dv = \\ \left( -\frac{\gamma^2}{\beta} \ln(v) + \frac{\gamma^2}{\beta} \ln(\gamma v + 1) - \frac{\gamma}{\beta v} - c \right) dt. \end{aligned}$$

Derivováním a dalšími úpravami získáváme

$$\frac{\gamma}{\beta v^2} \frac{1}{\gamma + \frac{1}{v}} dv = \left( -\frac{\gamma^2}{\beta} \ln(v) + \frac{\gamma^2}{\beta} \ln(\gamma v + 1) - \frac{\gamma}{\beta v} - c \right) dt, \quad (2.3.33)$$

$$\frac{\frac{\gamma}{\beta v^2 (\gamma + \frac{1}{v})}}{\frac{\gamma^2}{\beta} \ln(\gamma v + 1) - \frac{\gamma^2}{\beta} \ln(v) - \frac{\gamma}{\beta v} - c} dv = 1 dt. \quad (2.3.34)$$

Pokud vztah (2.3.34) zintegrujeme a přeznačíme integrační proměnné, dostáváme

$$\int_{v_0}^v \frac{\frac{\gamma}{\beta \xi^2 (\gamma + \frac{1}{\xi})}}{\frac{\gamma^2}{\beta} \ln(\gamma \xi + 1) - \frac{\gamma^2}{\beta} \ln(\xi) - \frac{\gamma}{\beta \xi} - c} d\xi = \int_{t_0}^t 1 d\tau, \quad (2.3.35)$$

$$\int_{v_0}^v \frac{\gamma}{(\gamma \xi + 1)(\gamma^2 \xi \ln(\gamma + \frac{1}{\xi}) - \gamma - c \beta \xi)} d\xi = t - t_0, \quad (2.3.36)$$

kde za  $t_0$  můžeme volit nulu bez újmy na obecnosti a  $v_0$  a  $c$  jsou známy.

Získali jsme tedy vyjádření neznámých funkcí  $S$ ,  $I$  a  $R$  a času  $t$  v závislosti na parametru  $v$ :

$$\begin{aligned}
 t &= \int_{v_0}^v \frac{\gamma}{(\gamma\xi + 1)(\gamma^2\xi \ln(\gamma + \frac{1}{\xi}) - \gamma - c\beta\xi)} d\xi, \\
 S &= S = \frac{1}{\beta} \left( \frac{1}{v} + \gamma \right), \\
 I &= N - S - R, \\
 R &= -\frac{\gamma}{\beta} \left[ \ln \left( \gamma + \frac{1}{v} \right) - \ln(\beta S_0) - \frac{\beta}{\gamma} R_0 \right].
 \end{aligned}$$

Toto parametrické vyjádření řešení SIR soustavy je obdobné jako ve větě 3. Můžeme ovšem očekávat výrazně vyšší výpočetní složitost, proto nebude využito v následující kapitole srovnávající numerické výsledky pro různé systémy.

## 2.4 Porovnání numerických výsledků jednotlivých systémů pro různý software

Tato kapitola se věnuje porovnání různých způsobů vyjádření SIR modelu a shrnutí jejich výhod a negativ. Dále srovnává vhodnost využití programů Matlab a Mathematica z hlediska kvality a časové náročnosti výpočtů.

Oba programy byly spuštěny na stejném počítači a za stejných podmínek pro daný systém pětkrát, časová náročnost uvedená v tabulce 2.1 vznikla jako průměr těchto pěti hodnot. Ve všech případech byly zvoleny následující hodnoty parametrů a počtů obyvatel:  $\beta = 0.003$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $S_0 = 930$ ,  $I_0 = 20$ ,  $R_0 = 50$ .

Pro porovnání výsledků byly stanoveny absolutní a relativní chyby výpočtů. Absolutní chyba představuje absolutní hodnotu rozdílu přesného a přibližného řešení, relativní chyba je pak poměr absolutní chyby k absolutní hodnotě přesného řešení. Za přesné řešení byly považovány hodnoty neznámých funkcí vypočtených ze základního SIR modelu představovaného systémem ODR v daném softwaru.

Použité verze programů:

- Wolfram Mathematica 8
- MathWorks MATLAB R2011b

K numerickému řešení diferenciálních rovnic v Matlabu byla využita funkce `ode45`. Ta je založena na explicitní Runge-Kuttově metodě 4. a 5. řádu, na Dormand-Princeově metodě. Jedná se o jednokrokový řešič. V Mathematice byla využita funkce `NDSolve`, která sama volí vhodnou metodu v závislosti na typu rovnice, pokud ji sami neurčíme.

## Model jako soustava diferenciálních rovnic

Přestože z SIR modelu popsaného systémem diferenciálních rovnic nelze snadno vyčíst některé hodnoty, např. čas dosažení vrcholu epidemie, je jeho numerické řešení vypočteno velmi rychle.

Oba programy dosáhly obdobných výsledků (viz obrázek 2.6, pro stanovení velikosti relativní chyby byly za přesné považovány výsledky z Matlabu), v případě Matlabu proběhl výpočet o něco rychleji než v Mathematice (viz tabulka 2.1).

## Řešení modelu v parametrické formě

Přestože převedení systému diferenciálních rovnic na řešení modelu v parametrické formě přináší mnoho výhod, především jednodušší vyjádření některých mezních hodnot, je numerická simulace výsledků v tomto případě výrazně časově náročnější. Parametrizace je neuniformní. Parametr pro numerické simulace je rozumné volit od hodnoty, při které se počet infekčních jedinců blíží nule (v ukázkovém příkladě byla zvolena hodnota 0.000046), do hodnoty  $u_0$ .

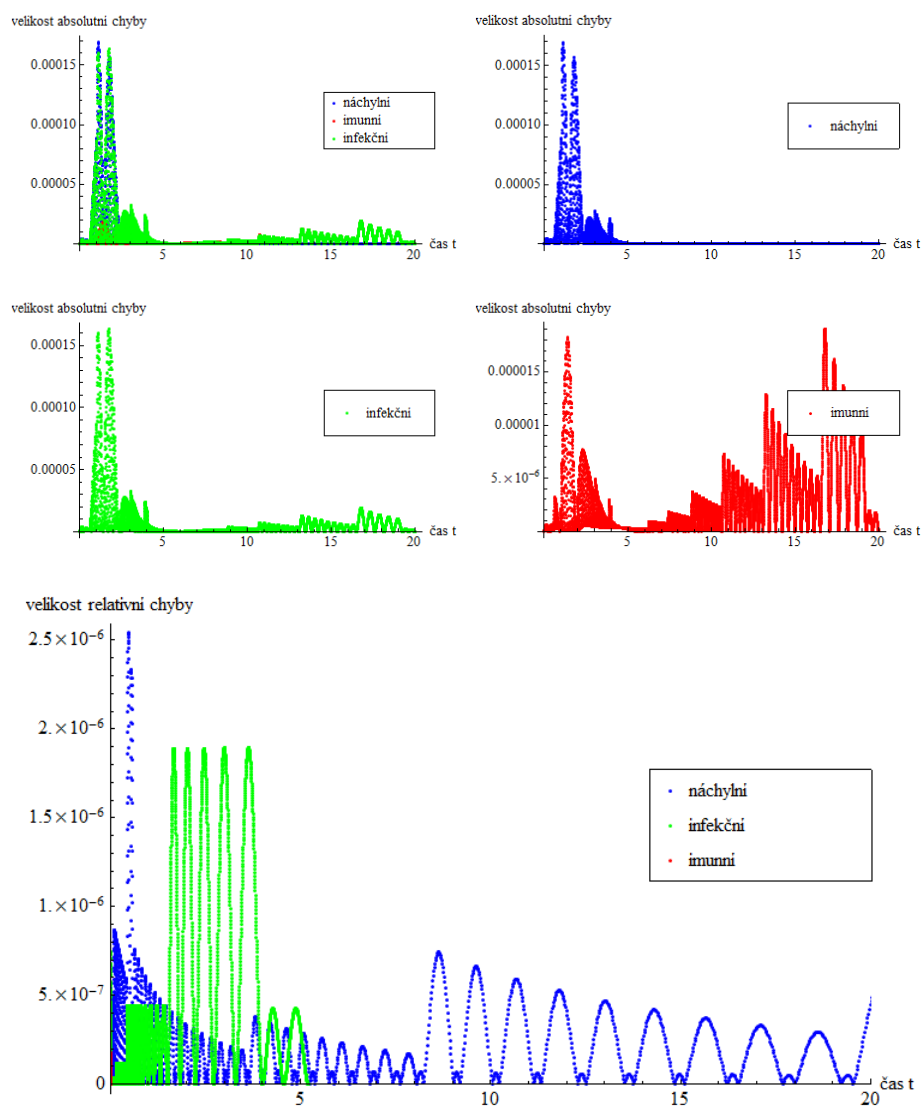
V případě Matlabu, čím víc se vzdalujeme od času  $t_0$ , tím potřebujeme jemnější krok, abychom získali dostatečný počet bodů pro dobrou představu o průběhu epidemie, viz obrázek 2.7 ilustrující rozložení vykreslovaných bodů při konstantním kroku. Pokud bychom zvolili velmi malý pevný krok pro celý výpočet, množství získaných bodů by bylo pro naši představu o průběhu epidemie dostatečně velké, ale časová náročnost výpočtů by se na běžném počítači výrazně zvětšila až do řádu dnů. Vyšší hustoty spočtených bodů v grafu na obrázku 2.8 a relativně hezkého času v tabulce 2.1 bylo dosaženo rozdělením výpočtu do 4 částí s různými kroky parametru. Preciznějším dělením by se časová náročnost mohla dále snižovat.

Mathematica sice zvládla vykreslení grafu za zlomek doby oproti Matlabu, u vyšších časů byl ovšem proveden nedostatečný počet výpočtů a skutečný průběh funkcí byl lineárně aproximován (viz obrázek 2.9).

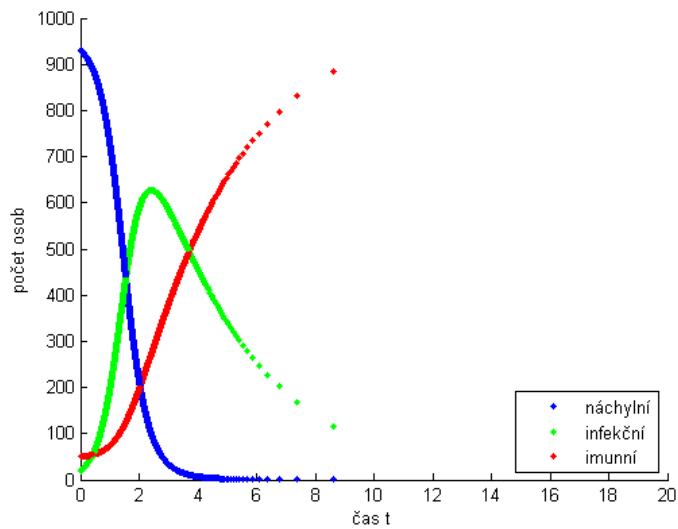


	Matlab	Mathematica
SIR model jako soustava ODR	1.25 s	1.60 s
řešení SIR modelu v parametrické formě	2.5 h	6.20 s
SIR model přes jednu ODR 2. řádu	1.05 s	0.36 s

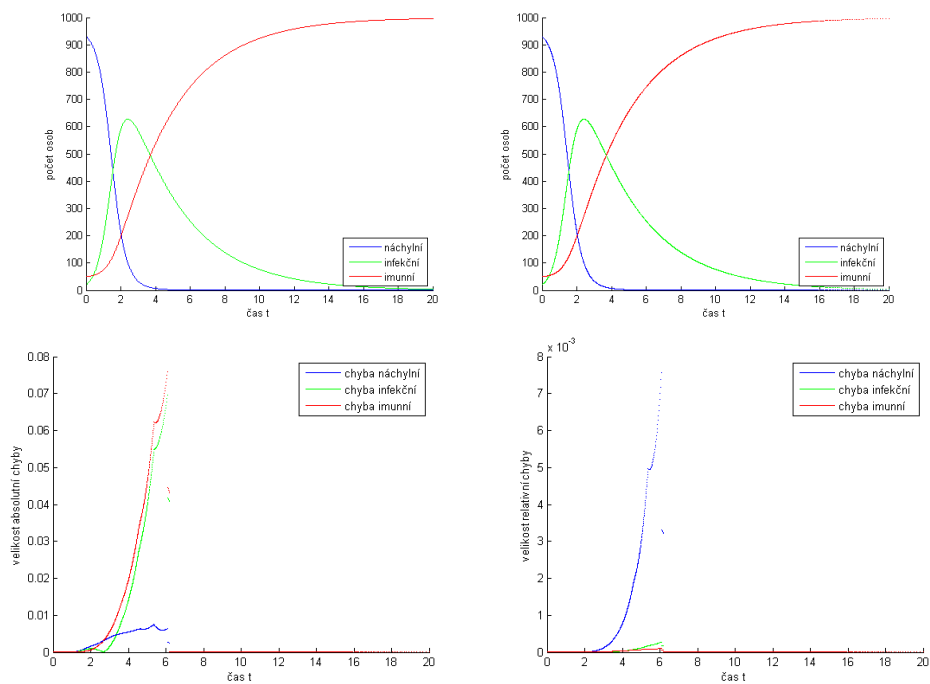
Tabulka 2.1: Porovnání časové náročnosti výpočtů odlišných způsobů vyjádření SIR modelu.



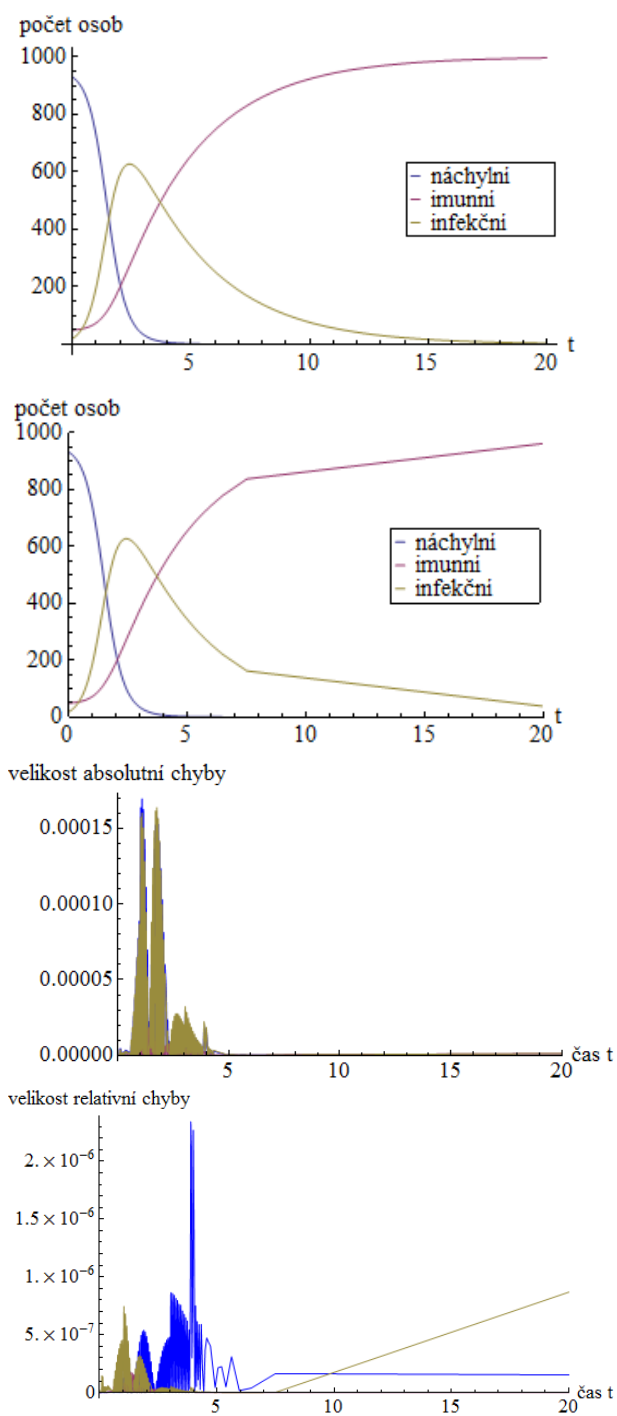
Obrázek 2.6: Porovnání výsledků získaných pro SIR model jako soustava ODR v Matlabu a v Mathematice.



Obrázek 2.7: SIR model jako soustava rovnic s parametrem s pevným krokem  $u_{i+1} = u_i + 0.0001$ .



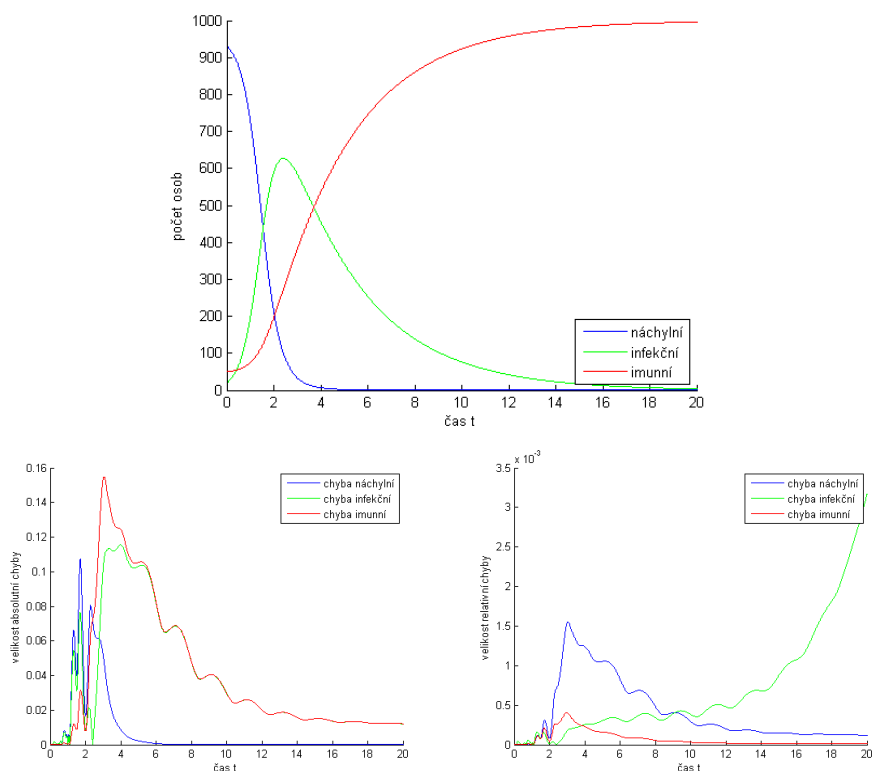
Obrázek 2.8: SIR model v Matlabu: soustava ODR 1. řádu, řešení v parametrické formě a rozdílnost dosažených výsledků.



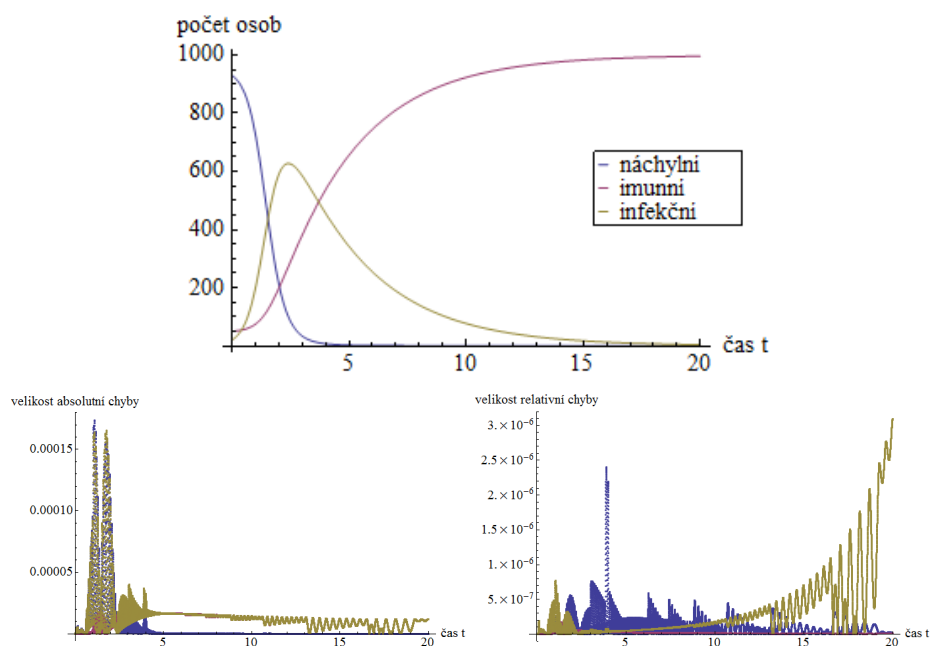
Obrázek 2.9: SIR model v Mathematice: soustava ODR 1. řádu, řešení v parametrické formě a rozdílnost dosažených výsledků.

## Model přes ODR 2. řádu

Pokud vypočteme množství imunních jedinců  $R$  v čase  $t$  z nelineární obyčejné diferenciální rovnice 2. řádu a na základě těchto hodnot dopočteme náchylné jedince  $S$  a infekční jedince  $I$ , získáme výsledky nejrychleji z uvedených způsobů (viz tabulka 2.1). Mathematica bude v tomto případě rychlejší než Matlab. Grafy s průběhem epidemie a rozdílnost výsledků v porovnání se systémem ODR 1. řádu zachycují obrázky 2.10 a 2.11.



Obrázek 2.10: SIR model přes jednu ODR 2. řádu v Matlabu a rozdílnost výsledků v porovnání se soustavou ODR.



Obrázek 2.11: SIR model přes jednu ODR 2. řádu v Mathematice a rozdílnost výsledků v porovnání se soustavou ODR.

## Shrnutí numerických výsledků

Vypočtení hodnot funkcí  $S$ ,  $I$  a  $R$  dosáhneme nejrychleji při numerické simulaci SIR modelu vyjádřeného přes jednu obyčejnou diferenciální rovnici druhého řádu v programu Mathematica. Pokud bychom chtěli využít program Matlab, je také rozumné použití vyjádření přes jednu ODR 2. řádu, případně soustavy tří ODR 1. řádu (v tomto případě získáme hodnoty rychleji v Matlabu než v Mathematice).

Pokud bychom považovali výsledky soustavy ODR, která je pro popis průběhu epidemií využívána nejčastěji, za přesné, bude se relativní chyba při využití jiného způsobu popisu epidemie uvedeného v práci pohybovat u Matlabu v řádu tisícín a v Mathematice v řádu miliontin.

## 2.5 Základní reprodukční číslo SIR modelu a celkový rozsah epidemie

Obsah této kapitoly vychází z [1, str. 353]. Obecné informace o základním reprodukčním čísle  $\mathcal{R}_0$  byly uvedeny na straně 17, v souvislosti s SIR modelem bylo  $\mathcal{R}_0$  zmíněno na straně 20.

Důležitým předpokladem je skutečnost, že v čase 0 tvoří téměř celou populaci náchylní jedinci, tedy že  $S_0 \approx N$  a  $\mathcal{R}_0 = S_0 \frac{\beta}{\gamma} \approx N \frac{\beta}{\gamma}$ .

Ze soustavy rovnic (1.2.1), (1.2.2) a (1.2.3) můžeme vynechat poslední rovnici, neboť počet imunních jedinců je jasně daný známou velikostí populace a počty náchylných a infekčních jedinců. Získáme tak soustavu

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (2.5.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad (2.5.2)$$

s počáteční podmínkou  $S_0 + I_0 = N$ . Sečtením (2.5.1) a (2.5.2) získáme

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} = -\gamma I. \quad (2.5.3)$$

Součet  $(S + I)$  je nezáporná klesající funkce. Označme si

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S + I) = I_\infty + S_\infty. \quad (2.5.4)$$

Předpokládejme, že počet infekčních jedinců klesá k nule a epidemie skončí, tj.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = I_\infty = 0, \quad (2.5.5)$$

a limita ve (2.5.4) je tedy rovna  $S_\infty$ .

Integrovaním (2.5.3) získáme

$$-\int_0^\infty (S + I)' dt = S_0 + I_0 - S_\infty - I_\infty = N - S_\infty. \quad (2.5.6)$$

Rovnici (2.5.1) vydělíme funkcí  $S$  a zintegrujeme:

$$\int_0^\infty \frac{S'}{S} dt = -\beta \int_0^\infty I dt, \quad (2.5.7)$$

$$\ln S_0 - \ln S_\infty = \beta \int_0^\infty I dt. \quad (2.5.8)$$

Do pravé strany rovnice dosadíme ze vztahu (2.5.3) a následně z (2.5.6), tj.

$$\beta \int_0^{\infty} I dt = -\frac{\beta}{\gamma} \int_0^{\infty} (S + I)' dt = \frac{\beta}{\gamma} [N - S_{\infty}]. \quad (2.5.9)$$

Získáváme výslednou rovnici

$$\ln \frac{S_0}{S_{\infty}} = \frac{\beta}{\gamma} N \left[ 1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right] = \mathcal{R}_0 \left[ 1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right], \quad (2.5.10)$$

$S_0$  a  $S_{\infty}$  jsou určeny sérologickou studií měřením imunitních reakcí ze vzorků krve členů populace před a po epidemii.

Rovnice (2.5.10) je transcendentní rovnicí udávající závislost celkového rozsahu epidemie na  $\mathcal{R}_0$ , v angličtině se nazývá *final size relation*. Celkový rozsah epidemie, nebo-li počet jedinců infikovaných v průběhu epidemie, je roven  $N - S_{\infty}$ . Hodnota  $(1 - S_{\infty}/N)$  se označuje jako míra napadení.





## Kapitola 3

# Porovnání reálných dat s teoretickým modelem

V této kapitole budou porovnána data získaná ze 4 třídních knih z období probíhající epidemie spálové angíny začátkem školního roku 2014/2015 na druhém stupni jedné ze základních škol v Sokolově.

### 3.1 Spálová angína

Spálová angína je infekční onemocnění způsobené streptokoky. Projevuje se horečkou, vyrážkou a akutním zánětem krčních mandlí a okolní lymfatické tkáně. Může mít mírný i velmi závažný průběh, typicky se vyskytuje v menších epidemiích v dětských kolektivech. Inkubační doba je většinou 2-5 dnů, postižený bývá izolován a léčen antibiotiky (10-14 dnů). Při zanedbání léčby existuje riziko pozdějších komplikací. Tyto a další informace si můžete přečíst v [8] a v [10].

#### 3.1.1 Volba modelu

Data, která máme k dispozici z třídních knih, představují žáky v domácí izolaci, tedy třídu  $H$ , a protože spálová angína je nemoc s latentním obdobím, potřebujeme také třídu  $E$ . Model obsahující obě tyto třídy nebyl v přehledu základních epidemiologických modelů (kapitola 1) uveden, proto bylo zapotřebí vytvořit model nový. Spojením SEIR (kapitola 1.8.5, str. 34) a SIHR (kapitola 1.9, str. 36) modelu vznikl následující model:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(I + \varepsilon E), \quad (3.1.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta S(I + \varepsilon E) - \sigma E, \quad (3.1.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I - \theta I, \quad (3.1.3)$$

$$\frac{dH}{dt} = \theta I - \delta H, \quad (3.1.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \delta H. \quad (3.1.5)$$

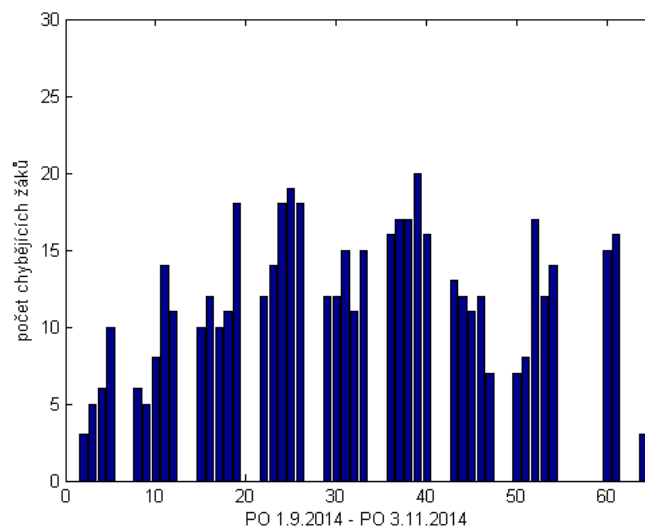
Parametr  $\beta$  představuje pravděpodobnost nakažení při kontaktu náchylné osoby s infekčním jedincem, konstanta  $\gamma$  udává průměrnou rychlost uzdravení, koeficient  $\varepsilon$  snižuje infekčnost jedinců v latentním období oproti infekčním jedincům, konstanta  $\sigma$  vyjadřuje rychlost přechodu z infikovaných jedinců mezi infekční, konstanta  $\theta$  určuje rychlost, s jakou se infekční jedinci po propuknutí nemoci přesunou do domácí izolace, a konstanta  $\delta$  udává rychlost přechodu jedinců v domácí izolaci mezi imunní.

Rovnice (3.1.1) říká, že část náchylných jedinců se nakazí kontaktem s infikovanými a infekčními jedinci. Tato část pak přejde mezi infikované a ti se po uplynutí období latence přesunou mezi infekční (rovnice (3.1.2)). Rovnice (3.1.3) zachycuje tento přesun infikovaných osob mezi infekční a také přesun části infekčních jedinců do domácí izolace, zbytek osob ve třídě zůstane až do odeznění nemoci a potom se přesune mezi imunní. Jedinci, kteří se léčili doma, se po skončení izolace přesunou také mezi imunní (rovnice (3.1.4)). Předpokládáme tedy, že izolace trvá až do doby, kdy jedinec není schopný nemoc dál přenášet. Rovnice (3.1.5) ukazuje, jak přibývá imunních jedinců.

Spálová angína nezanechává trvalou imunitu, ale vzhledem ke krátkému časovému úseku nepředpokládáme, že by se někdo nakazil opakovaně.

Přestože se jedná o zjednodušenou představu o průběhu onemocnění, měli bychom už s tímto modelem při dobře zvolených hodnotách parametrů dosáhnout relativně dobrých výsledků.

## 3.2 Modelování průběhu nákazy



Obrázek 3.1: Počty chybějících žáků v průběhu epidemie spálové angíny – data z třídních knih.

Ve třídách, ve kterých se vyskytla spálová angína a pro které bylo provedeno srovnání teoretických a reálných hodnot, bylo celkem 99 žáků, pro modelování tedy byly stanoveny počty žáků v modelových třídách následovně:

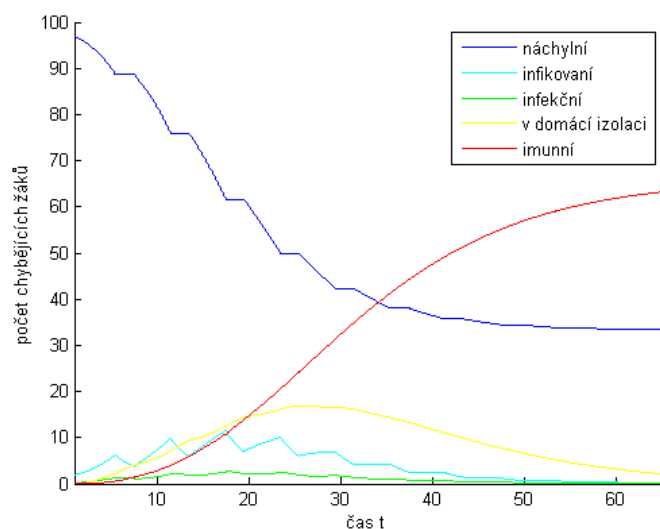
$$S_0 = 97, \quad E_0 = 2, \quad I_0 = 0, \quad H_0 = 0, \quad R_0 = 0.$$

Hodnoty parametrů jsme pak na základě informací, které o spálové angíně a chování žáků máme, určili takto:

- $\gamma = \frac{1}{14}$ , délka nemoci je totiž obvykle až 2 týdny,
- $\varepsilon = \frac{1}{2}$ , tento parametr byl odhadnut tak, aby se vypočtené hodnoty co nejlépe shodovaly s reálnými daty, neboť podklady pro jeho stanovení nejsou nikde uváděny,
- $\sigma = \frac{1}{4}$ , protože latentní stadium nemoci trvá průměrně 4 dny,
- $\theta = \frac{9}{10}$ , většina dětí totiž zůstává doma již při prvních příznacích,

- $\delta = \frac{1}{10}$ , neboť žáci obvykle chyběli 10 dní,
- $\beta = \frac{4}{5}$  ve všední dny, v souladu s daty totiž předpokládáme poměrně vysokou pravděpodobnost nakažení při kontaktu s přenašečem nemoci, pro jednoduchost ovšem uvažujeme stále plný počet jedinců ve třídách,
- $\beta = 0$  o víkendech, protože předpokládáme, že se děti mimo školu nestýkají a tedy se od sebe nemohou nakazit.

Graf pro model s těmito parametry je na obrázku 3.2.

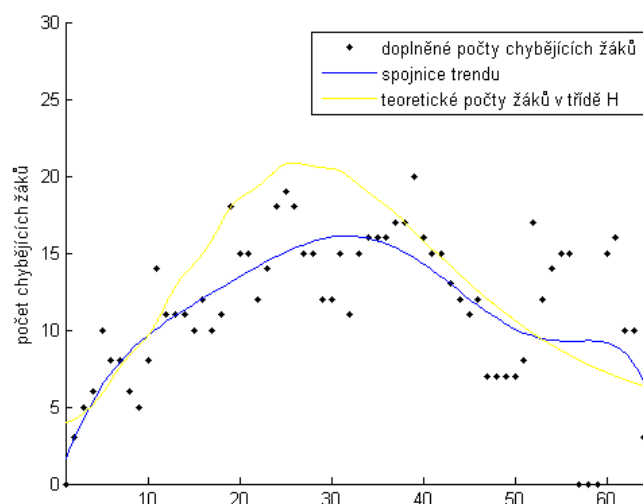


Obrázek 3.2: Modelování průběhu epidemie spalové angíny.

Třídní knihy obsahují pouze údaje pro všední dny (viz obrázek 3.1). Aby byl zřetelnější trend chybění žáků na obrázku 3.3, byly doplněny očekávané počty dětí v domácí izolaci o víkendech. Ty byly stanoveny jako aritmetický průměr dané páteční a pondělní hodnoty, v případě nutnosti zaokrouhlený na celé číslo dle pravidel zaokrouhlování.

Ve čtyřech třídách obvykle průměrně chybí 3 až 5 žáků, proto bylo k vypočteným hodnotám funkce  $H$  pro lepší porovnání s reálnými daty přičítáno číslo 4, které představuje žáky chybějící z jiného důvodu než je onemocnění spalovou angínou. Obrázek 3.3 tedy ukazuje doplněná reálná data, jejich aproximaci polynomem 7. stupně a teoretické počty žáků ve třídě  $H$  (zvýšené

o 4). Stupeň polynomu byl zvolen tak, aby byl dobře patrný trend chybění žáků a zároveň nedošlo k jeho přílišnému rozvlnění kvůli velkým výkyvům reálných dat. Přestože jsou hodnoty často značně rozdílné, můžeme říci, že jsme díky modelování získali relativně dobrou představu o průběhu epidemie. Důvody odlišnosti výsledků jsou podrobněji rozebrány v následující sekci.



Obrázek 3.3: Počty chybějících žáků doplněné o očekávané hodnoty žáků v domácí izolaci o víkendech, aproximace těchto dat polynomem 7. stupně pro lepší znázornění trendu chybění žáků a teoretické hodnoty chybějících žáků dle SEIHR modelu.

### 3.2.1 Úskalí reálných dat

Rozdílnost teoretických a experimentálních dat je způsobena tím, že u takto nízkého počtu jedinců je důležité chování každého z nich. Do modelu nejsme schopni zahrnout všechny situace, které reálně nastávají, např. že nemocné děti se na jeden den do školy vrátí kvůli důležité písemce anebo na více dní proto, že rodiče nesehnali hlídání. Stejně tak nejsme schopni do modelu zahrnout různorodost kontaktních struktur na základě sociálních vazeb (vyšší míra kontaktu ve skupinkách kamarádů, jedinci vyloučení z kolektivu apod.), která je u takto malého počtu dětí významná. Data z třídních knih také neodhalí, jestli důvodem absence žáka byla právě spalová angína, případně jiná nemoc nebo rodinné důvody. Model také neuvažuje možnost, že by se děti nakazily mimo školní prostředí a že se pravděpodobnost nakažení v průběhu

epidemie mění. Takto bychom mohli jmenovat i další faktory ovlivňující kvalitu modelu.

Velký vliv sehrála skutečnost, že od pondělí 27. 10. do středy 29. 10. měly děti prázdniny. Mnohé z nich jely s rodiči na dovolenou, což je důvodem vysokého počtu absencí ve středu, čtvrtek a pátek v týdnu před prázdninami, a ve čtvrtek a v pátek v prázdninovém týdnu. Proto na obrázku 3.1 nedochází ke konci epidemie k takovému poklesu chybějících žáků, jak bychom očekávali.

# Příloha A

## A.1 Abelova rovnice

V této sekci bylo čerpáno z [7].  
Abelova rovnice je obyčejná diferenciální rovnice, kubická v neznámé funkci, pojmenovaná podle N. H. Abela. Obvykle uvažujeme Abelovu rovnici prvního nebo druhého řádu.

Nelineární Abelova diferenciální rovnice prvního řádu má podobu

$$\frac{dy}{dx} = p(x)y^3 + q(x)y^2 + r(x)y + s(x), \quad p(x) \neq 0, \quad (\text{A.1.1})$$

a hraje důležitou roli v mnoha fyzikálních a technických aplikacích. Není těžké nalézt její partikulární řešení, už složitější je nalezení řešení obecného. Přesto existuje celá řada postupů, jak obecné řešení získat, např. pomocí substituce

$$\begin{aligned} u &= \frac{E(x)}{y - y_1(x)}, \\ E(x) &= e^{\int [3p(x)y_1^2 + 2q(x)y_1 + r(x)] dx}, \end{aligned}$$

kde  $y_1(x)$  je nám známé partikulární řešení, a následnou transformací rovnice (A.1.1) do podoby

$$\frac{du}{dx} + \frac{p(x)E^2(x)}{u} = -E(x) [3p(x)y_1(x) + q(x)]. \quad (\text{A.1.2})$$

Pokud

$$y_1 = -\frac{q(x)}{3p(x)},$$

pravá strana rovnice (A.1.2) je nulová a obecné řešení rovnice (A.1.1) lze získat integrací diferenciální rovnice se separovanými proměnnými.

## A.2 Bernoulliho rovnice

Bernoulliho rovnicí se rozumí nelineární diferenciální rovnice

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = q(x)y^n,$$

kterou se zabýval matematik Jacob Bernoulli. Její obecné řešení bylo objeveno již koncem 17. století a má tvar

$$y = \begin{cases} \left[ \frac{(1-n) \int e^{(1-n) \int p(x) dx} q(x) dx + C_1}{e^{(1-n) \int p(x) dx}} \right]^{1/(1-n)} & \text{pro } n \neq 1, \\ C_2 e^{\int [q(x) - p(x)] dx} & \text{pro } n = 1, \end{cases}$$

kde  $C_1$  a  $C_2$  jsou integrační konstanty.



# Literatura

- [1] Brauer, F., Castillo-Chavez, C.: *Mathematical models in population biology and epidemiology*. Springer, New York, druhé vydání 2012.
- [2] Brauer, F., Van den Driessche, P., Wu, J.: *Mathematical epidemiology*. Springer, Berlín, 2008.
- [3] Harko, T., Lobo, F.S.N., Mak, M.K.: *Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates*. Applied Mathematics and Computation 236, 2014, str. 184–194.
- [4] Ma, Z., Li, J.: *Dynamical modeling and analysis of epidemics*. World Scientific Publishing, Singapur, 2009.
- [5] Brauer, F.: *Age-of-infection and the final size relation*. Mathematical biosciences and engineering, Volume 5, Number 4, October 2008, str. 681–690.
- [6] Neely, D.: *Quarantine for an infectious disease*. [online]. [cit. 2014-12-11]. Dostupné na: [http://www.westminster.edu/acad/math/dept/pdf/neely\\_capstone\\_paper.pdf](http://www.westminster.edu/acad/math/dept/pdf/neely_capstone_paper.pdf)
- [7] Mak, M.K., Harko, T.: *New method for generating general solution of Abel differential equation*. Computers and mathematics with applications 43, 2002, str. 91–94.
- [8] Vokurka, M., Hugo, J.: *Praktický slovník medicíny*. Maxdorf, Praha, sedmé vydání 2004.
- [9] Drábek, P.: *Základy matematické teorie nelineárních dynamických systémů*. Editační středisko VŠSE, Plzeň, 1990.
- [10] Spálová angína. *WikiSkripta*. [online]. [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: [www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu)