

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Epidemiologický model SIR



Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Tomeček Jan, Ph.D.**

Vypracoval(a): **Věra Krajščíková**

Studijní program: B1103 Aplikovaná matematika

Studijní obor Matematika a její aplikace

Forma studia: prezenční

Rok odevzdání: 2017

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Autor: Věra Krajšćáková

Název práce: Epidemiologický model SIR

Typ práce: Bakalářská práce

Pracoviště: Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí práce: RNDr. Tomeček Jan, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2017

Abstrakt: Práce se zabývá popisem epidemiologického model SIR a jeho dalších variant, jmenovitě modely SI, SIS, SEIR a modelem SIR s obecnou setkavicí funkcí.

Klíčová slova: SIR, SI, SIS, SEIR, obecná setkavicí funkce, základní reprodukční číslo

Počet stran: 49

Počet příloh: 0

Jazyk: český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author: Věra Krajšćáková

Title: Epidemic model SIR

Type of thesis: Bachelor's

Department: Department of Mathematical Analysis and Application of Mathematics

Supervisor: RNDr. Tomeček Jan, Ph.D.

The year of presentation: 2017

Abstract: The thesis deals with description of an epidemic model SIR and its another variants, namely, models SI, SIS, SEIR and a model SIR with general contact rates.

Key words: SIR, SI, SIS, SEIR, general contact rates, basic reproduction number

Number of pages: 49

Number of appendices: 0

Language: Czech

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně pod vedením pana RNDr. Jana Tomečka, Ph.D. a všechny použité zdroje jsem uvedla v seznamu literatury.

V Olomouci dne
.....
podpis

Obsah

Úvod	7
1 Historie	8
2 SIR	11
2.1 Sestavení modelu	11
2.2 Průběh epidemie	13
2.3 Základní reprodukční číslo	14
2.4 Maximální množství nakažených	15
2.5 Fázový portrét	16
2.6 Vztah mezi základním reprodukčním číslem a závažností nemoci .	16
3 SI	18
3.1 Sestavení modelu	18
3.2 Fázový portrét	18
3.3 Řešení systému	20
4 SIS	23
4.1 Sestavení modelu	23
4.2 Fázový portrét	24
4.3 Řešení systému	25
4.4 Průběh epidemie	29
5 SEIR	32
5.1 <i>SEIR</i> s infekčností v kategorii <i>I</i>	33
5.2 <i>SEIR</i> s infekčností v kategoriích <i>E</i> a <i>I</i>	33
5.2.1 Základní reprodukční číslo	34
6 SIR s obecnou setkávací funkcí	39
6.1 Sestavení modelu	39
6.2 Průběžné a základní reprodukční číslo	41
6.3 Průběh epidemie	42
Závěr	47

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala zejména vedoucímu bakalářské práce panu RNDr. Janu Tomečkovi, Ph.D. za čas, který mi věnoval během psaní této práce. Dále bych chtěla poděkovat za podporu při studiu i své rodině.

Úvod

Již od začátku studia slýchám od svého okolí pořád jednu a tu samou otázku: „A co budeš jednou s matematikou dělat?“ Z tohoto důvodu mě téma epidemiologického modelu *SIR* zaujalo na první pohled. Význam predikce průběhu epidemií je i pro naprosté laiky snadno pochopitelný, protože nemoci zasáhnou čas od času do života každého z nás.

Cílem mojí práce je popsat epidemiologický model *SIR* pro šíření infekčních nemocí a další jeho varianty. Název modelu je odvozen z anglických slov *susceptible*, *infected* a *removed*, které pojmenovávají tři skupiny, do kterých populaci rozčleníme. Kategorie *susceptible* zahrnuje jedince dosud nenakažené danou infekcí, kteří ještě mohou onemocnět, *infected* jsou jedinci infikovaní a *removed* tvoří ti, kteří již nemoc prodělali a získali vůči ní imunitu. Při výskytu infekční nemoci v populaci nás zajímá, zda nemoc přeroste v epidemii, jaké bude maximální množství nakažených jedinců v daném čase, či jak vlastně bude vypadat složení populace po odeznění nemoci, tzn. zajímá nás početnost jednotlivých kategorií.

V první kapitole nabízím čtenáři stručný náhled do historie epidemiologických modelů. Ve druhé kapitole se zabývám modelem *SIR*. V kapitolách tři, čtyři a pět popisují další varianty modelu *SIR*, jmenovitě modely *SI*, *SIS* a *SEIR*. V poslední šesté kapitole se vracím k původnímu modelu a pokouším se jej zobecnit.

Ještě bych ráda na tomto místě okomentovala literaturu, která mi byla nápomocná při odvozování a analýze jednotlivých modelů. Jsou to zejména tituly [1], [2] a [3]. Při tvorbě fázových portrétů postupuji dle skript [6], které shrnuje učivo stejnojmenného předmětu *Dynamické systémy 1*, který jsem taktéž absolvovala.

Kapitola 1

Historie

Historii lidstva už od pradávna provázejí nejrůznější epidemie, například epidemie moru. Lidé věřili, že je to trest od Boha za hříšný život. Toto přesvědčení podpořila i ve středověku nejdůležitější kniha – Bible. V knize Exodus Starého zákona například lze nalézt zmínku o moru, který postihl Egypt, jako jedna ze smrtelných ran, protože faraón odmítal vzít v potaz Mojžíšovo varování. Jiný doložený případ moru je tzv. Antonínský mor, který zasáhl ve 2. století n. l. Římskou říši. V jeho důsledku došlo k oslabení stability státu, což vedlo k jeho napadení barbarskými kmeny a k rozpadu Římského impéria. Stejný osud postihl i čínskou říši Han ve 3. století n. l.

Asi nejnámější epidemie byly epidemie nemoci, které se říkalo Černá smrt. Mimo jiné může také za tzv. Velký mor, který zasáhl Londýn v letech 1665 a 1666. Tato epidemie byla ukončena až Velkým požárem Londýna, který vyhubil krysy a s nimi i blechy, což byli přenašeči moru.

Velké škody způsobily i pravé neštovice (variola). Smrtící byla tato nákaza pro Aztéckou říši i severoamerické indiány, kteří nikdy dříve do styku s touto nemocí nepřišli. Jak moc pro ně byla nákaza likvidační, svědčí fakt, že mezi léty 1519 až 1530 klesla populace v Aztécké říši z 30 milionů na pouhé 3 miliony. Smrtící epidemie neštovic postihovaly ve středověku Evropu. Ti, kdo přežili tuto nákazu, zůstali poznamenaní jizvičkami po neštovičkách. V 18. století se ale našel způsob, jak této nemoci předcházet – vakcinace. Jako první očkovací látka byl používán vir z puchýřků neštovic od již nakažených lidí. Často ale postihla nemoc

v důsledku očkování očkovaného jedince se stejnou silou, jako nákaza sama. Zdokonalení očkovací látky přišlo s poznatkem, že dojičky, které prodělaly kravské neštovice, se nikdy pravými neštovicemi nenakazily. Kravské neštovice měly lehký průběh a tak očkování bylo téměř bez rizika. Přes to byly staveny do cesty pokroku překážky. A tady začíná i historie matematického modelování spojeného s epidemiemi. V roce 1760 publikoval Daniel Bernoulli¹ jednoduchý matematický model odhadující šíření nemoci mezi nenačkovanými lidmi, aby podpořil vakcinaci proti neštovicím. Díky účinné vakcíně se povedlo na začátku 20. století nemoc úplně vymýtit.

Velký zvrat v lékařství a vlastně jakýsi zlomový moment, který vůbec umožnil vzniknout epidemiologii jako vědnímu oboru, byl rok 1877. Robert Koch a Luise Pasteur podali důkaz o existenci mikroorganismů a jejich souvislosti s onemocněními. To podnítilo statistiky, jmenujme např. Williama Farra, k důslednějšímu hromadění dat a vědci tak měli dostatek materiálu k analýze. Většina vědců, kteří se na konci 19. století zabývali modelováním epidemií, ale mapovala nemoci až zpětně. Přestože se to může zdát zbytečné, mnohé to o nemocích vypovědělo. Jak vědci vyzorovali, epidemie propukaly, ať už silnější či slabší, v cyklech. Zde by se dalo uvést jméno anglického lékaře Williama Heatona Hamera. Spousta matematiků a lékařů byla překvapena pravidelností křivek, které získávali, a pokoušeli se ji nějak vysvětlit. V této souvislosti vznikly jakési dvě hlavní hypotézy. Hans Heesterbeek je ve svém článku [4] nazývá Farrova hypotéza a Snowova hypotéza. Dle Farrovy hypotézy epidemie odezní, protože se mikroorganismy, které ji způsobují a přenáší se z jedince na jedince, vyčerpají a nejsou už schopné nemoc šířit. Čili onemocnění slábne s každým nově nakaženým. Na tomto přístupu je dobře vidět, jak zkreslené představy ještě vědci na konci 19. století o bakteriích a virech měli. Snowova hypotéza (doktor John Snow se proslavil zastavením epidemie cholery v Londýně roku 1854) naopak říká, že epidemie odezní, protože jí, zjednodušeně řečeno, dojde „palivo“. Jinými slovy skupina populace, která chorobou dosud netrpí, se zmenšuje a tak se nemá nemoc už kam šířit, vezmeme-li

¹O tomto modelu se lze více dočíst v [5].

v úvahu, že nemoci odolají silní jedinci. Asi nejvýznamnějším představitelem této teorie byl Ronald Ross.

Sir Ronald Ross byl britský lékař a dnes je považován za jednoho (ze dvou) otců moderní epidemiologie. Za svou práci v oblasti výzkumu malárie získal v roce 1902 Nobelovu cenu. Přestože získal ocenění za svou práci v souvislosti s malárií, Ross se snažil vytvořit obecný model, který by šel použít k modelování různých nemocí. Ross byl také prvním, kdo se snažil odhadnout průběh nemoci, ne sestavit model pro nemoc, která už odezněla. První nástin své teorie vydal už v roce 1911 v příloze druhého vydání své knihy o malárii, kde vytvořil jakýsi diskrétní model, tedy na čas nenahlíží jako na spojitou funkci. V roce 1916 tuto teorii přepracoval a vytvořil model spojitý. Něco málo k Rossově modelu jeho vlastními slovy²: „Problém, který před námi leží, je následující. Předpokládejme, že máme živou populaci čítající P jedinců, z nichž je počet Z postižen něčím (například nemocí) a zbývajících A jsou nezasaženi; předpokládejme, že množství h z nezasažených je zasaženo v každém elementu času t .“ Ross prozkoumal spoustu systémů tvořených rovnicemi s neznámými A , P , Z a věnoval také dostatečný prostor situaci, kdy h je konstanta. Ve své další práci také uvažoval situaci, kdy se někteří jedinci, kteří nemoci nepodlehli, vyléčili a nabyli tak imunitu vůči chorobě. Toto nápadně připomíná model, který dnes známe jako model *SIR*.

Tento Rossův model ale nebyl prvním předchůdcem modelu *SIR*. V roce 1914 publikoval svou práci i jiný anglický lékař Anderson McKendrick, který je spolu s Ronaldem Rossem často označován za zakladatele moderní epidemiologie. Během kampaně proti malárii v Sieře Leoně pracoval McKendrick jako Rossův podřízený a tehdy také vznikl jeho zájem o tuto problematiku. Ross v něm viděl vhodného studenta a svého nástupce. V roce 1927 popsali McKendrick a Williem Kermack ve svém článku mimo jiné i jednoduchý model, který je dnes označován jako model *SIR*.

²Přeloženo z [2], str. 92.

Kapitola 2

SIR

2.1. Sestavení modelu

Základním epidemiologickým modelem šíření infekčních nemocí je model *SIR*, též nazývaný Kermackův–McKendrickův model. Pracuje s populací rozdělenou do tří skupin, a to následovně:

- *S* (susceptible) - jedná se o část populace zahrnující zdravé jedince, kteří jsou nákazou ohroženi, tzn. mohou se nakazit,
- *I* (infected) - skupina infikovaných jedinců, kteří jsou schopni šířit nákazu dál,
- *R* (removed) - skupina jedinců, kteří již prošli nákazou a nejsou ji schopni šířit dále. Tato skupina zahrnuje jak jedince, kteří se uzdravili a jsou vůči nemoci imunní, tak jedince, kteří v důsledku nákazy zemřeli.

Početnost těchto kategorií se bude s časem t měnit.

Model SIR je založen na následujících třech hypotézách¹:

1. *Na celkovou velikost populace nahlížíme jako na konstantní - autonomní populace.* To znamená, že neuvažujeme žádný přírůstek ani úbytek osob v populaci. Dokonce i jedince, kteří zemřou v důsledku modelované nemoci

¹Převzato z [1].

uvažujeme ve skupině R , přičemž v rámci této skupiny nerozlišujeme zda je jedinec živý nebo mrtvý. To lze vyjádřit jako

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \quad (2.1)$$

kde N je kladná konstanta a značí celkovou velikost populace.

2. Uvažujeme homogenní populaci, tzn. že *pravděpodobnost kontaktu libovolných dvou jedinců je stejná*. Stejná je i pravděpodobnost, že se kterýkoliv zdravý jedinec nakazí od infikovaného. Každý jedinec utvoří za jednotku času αN kontaktů s ostatními. Kontaktem rozumíme setkání dvou jedinců dostatečně dlouhé k přenosu infekce. Koeficient α je z intervalu $(0,1)$ a jedná se o koeficient přenosu nemoci. Pravděpodobnost, že náhodně zvolený kontakt utvořený jedním infikovaným jedincem umožní přenos nemoci, tj. jedná se o kontakt s náchylnou osobou, je rovna $S(t)/N$. Jeden infikovaný jedinec tedy nakazí za jednotku času $\alpha N(S(t)/N)$ dalších osob. Celkem tedy přibude v daném čase $\alpha N(S(t)/N)I(t) = \alpha S(t)I(t)$ nově nakažených jedinců.
3. *Infikovaní jedinci se uzdravují přímo úměrně velikosti kategorie I* , (tzn. přesunují se do kategorie R). Označíme-li $\beta > 0$ koeficient úměrnosti, potom počet jedinců, kteří opouští v daném čase kategorii I je $\beta I(t)$. Parametr β budeme označovat jako koeficient uzdravování.

Na základě těchto hypotéz sestavíme soustavu diferenciálních rovnic, která bude popisovat model SIR

$$S'(t) = -\alpha \cdot S(t) \cdot I(t), \quad (2.2)$$

$$I'(t) = \alpha \cdot S(t) \cdot I(t) - \beta \cdot I(t), \quad (2.3)$$

$$R'(t) = \beta \cdot I(t). \quad (2.4)$$

Dále je třeba uvažovat počáteční podmínky systému, což jsou

$$S(0) = S_0 > 0,$$

$$I(0) = I_0 > 0,$$

$$R(0) = R_0 = 0.$$

Ze systému rovnic (2.2) - (2.4) a z podmínky (2.1) je zřejmé, že velikost skupiny R lze snadno dopočítat jakmile známe velikosti skupin S a I . Tudíž nám postačí k dalšímu vyšetřování systému uvažovat pouze rovnice (2.2) a (2.3). Tyto dvě rovnice nám generují planární dynamický systém.

Vliv jednotlivých parametrů modelu na velikost jednotlivých kategorií v průběhu epidemie je zachycen na Obrázku 2.2 na konci kapitoly.²

2.2. Průběh epidemie

Je zřejmé, že model dává smysl pouze pro taková t , pro která jsou $S(t)$ a $I(t)$ nezáporné. Dosáhne-li některá z hodnot $S(t)$ a $I(t)$ nuly, považujeme proces za ukončený. Tudíž z rovnice (2.2) vyplývá

$$S'(t) < 0,$$

tedy $S(t)$ je klesající funkcí. Z rovnice (2.3) lze odvodit

$$I'(t) > 0 \iff S(t) > \frac{\beta}{\alpha}$$

a

$$I'(t) < 0 \iff S(t) < \frac{\beta}{\alpha},$$

což značí, že $I(t)$ je rostoucí do okamžiku, než $S(t) = \beta/\alpha$ a poté je klesající.

Ptejme se nyní, za jakých podmínek nemoc vůbec propukne. Z výše odvozeného můžou v čase $t = 0$ nastat následující dva případy:

- $S(0) < \beta/\alpha$ - v tomto případě množství infikovaných jedinců s rostoucím časem klesá a nákaza se nerozšíří.

²Grafy jsou vytvořeny v programu Matlab pomocí funkce `ode45`.

- $S(0) > \beta/\alpha$ - v tomto případě množství nemocných s rostoucím časem roste tak dlouho, dokud nenastane rovnost $S(t) = \beta/\alpha$, tzn. nemoc je na svém maximu. Po překročení této hodnoty bude infikovaných ubývat a nákaza začne ustupovat.

2.3. Základní reprodukční číslo

Zabývejme se ještě otázkou, jak poznat z parametrů modelu, zda nákaza propukne nebo ne. Pro každou infekční chorobu lze určit tzv. *základní reprodukční číslo*³, které značíme symbolem \mathcal{R}_0 . Je-li $\mathcal{R}_0 < 1$ nákaza se šířit nebude a naopak, je-li $\mathcal{R}_0 > 1$ infekce propukne v plné síle. Pro určení předpisu pro \mathcal{R}_0 uvažujme situaci, kdy $I(0) \approx 0$, tudíž $S(0) \approx N$. Pro lepší představu to odpovídá případu, kdy jeden infikovaný jedinec zavleče nemoc do úplně zdravé populace velikosti N . Výše jsme odvodili, že nemoc propukne, bude-li

$$S(0) > \frac{\beta}{\alpha}.$$

Jednoduchou úpravou tuto nerovnost převedeme na tvar

$$\frac{\alpha S(0)}{\beta} > 1.$$

Což lze ale ekvivalentně přepsat jako

$$\frac{\alpha N}{\beta} > 1.$$

Výraz na pravé straně je hledaný předpis pro \mathcal{R}_0 , tedy

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha N}{\beta}.$$

Pro jasnější představu o základním reprodukčním čísle můžeme říci, že \mathcal{R}_0 udává počet infikovaných jedinců, které nakazí jeden nemocný jedinec za jednotku času.

³V anglicky psané literatuře, např. [1], se nazývá *the Basic reproduction number*.

2.4. Maximální množství nakažených

Další hodnota, která nás zajímá, je *maximální množství nakažených*. Víme již, že nemoc je na svém maximu pro $S(t) = \beta/\alpha$. Nejprve určíme podíl rovnic (2.3) a (2.2), čímž získáme vyjádření pro $I'(t)$ pouze v závislosti na $S(t)$

$$\frac{I'(t)}{S'(t)} = \frac{\alpha S(t)I(t) - \beta I(t)}{-\alpha S(t)I(t)} = -1 + \frac{\beta}{\alpha S(t)}.$$

Tudíž lze psát

$$I'(t) = \left(-1 + \frac{\beta}{\alpha S(t)}\right) S'(t).$$

Integrací této rovnosti dostáváme

$$I(t) = -S(t) + \frac{\beta}{\alpha} \ln S(t) + C, \quad (2.5)$$

kde C je integrační konstanta a její hodnotu dopočteme dosazením počátečních podmínek do (2.5). Pak

$$I_0 = -S_0 + \frac{\beta}{\alpha} \ln S_0 + C,$$

odtud

$$C = I_0 + S_0 - \frac{\beta}{\alpha} \ln S_0,$$

čímž dostáváme

$$I(t) = -S(t) + \frac{\beta}{\alpha} \ln S(t) + I_0 + S_0 - \frac{\beta}{\alpha} \ln S_0,$$

z čehož

$$I(t) = -S(t) + \frac{\beta}{\alpha} \ln \frac{S(t)}{S_0} + I_0 + S_0. \quad (2.6)$$

Dosadíme-li $S(t) = \beta/\alpha$ do (2.6), pak obdržíme číslo, které udává maximální množství nakažených během průběhu infekce.

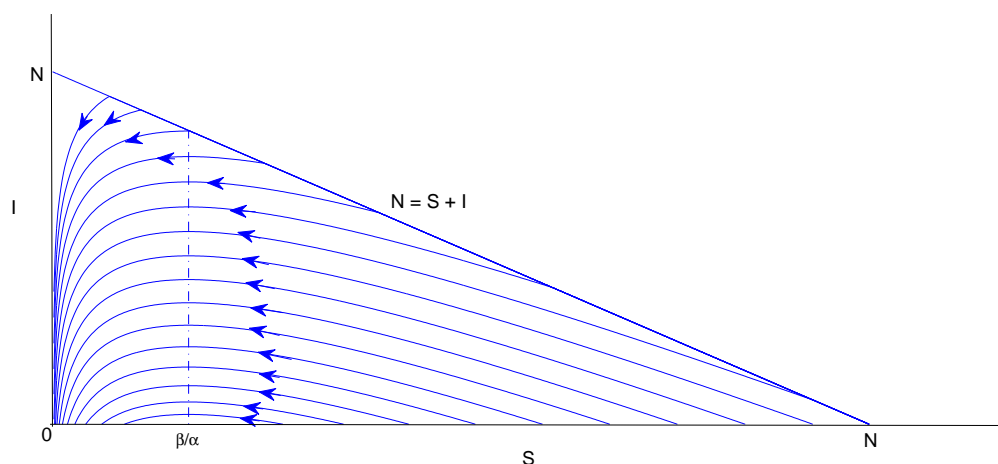
$$I_{max} = \frac{\beta}{\alpha} \left(\ln \frac{\beta}{\alpha S_0} - 1 \right) + I_0 + S_0. \quad (2.7)$$

2.5. Fázový portrét

Rovnice (2.6) je rovnicí orbity vyšetřovaného planárního systému. Pro různé počáteční hodnoty S_0 a I_0 dostáváme různé orbity. Pár je jich zachyceno ve fázovém portrétu na Obrázku 2.1. Jak jsme zmínili na začátku, pro záporné hodnoty $S(t)$ a $I(t)$ nemá smysl vůbec fázový portrét uvažovat, stejně tak jsme limitováni podmínkou (2.1). Platí tedy

$$N = S(t) + I(t) + R(t) > S(t) + I(t)$$

a dostáváme tak další hranici ve fázovém portrétu. Tento systém má celou úsečku kritických bodů a to od bodu $[0, 0]$ do bodu $[N, 0]$.



Obrázek 2.1: Část fázového portrétu planárního systému (2.2),(2.3)

2.6. Vztah mezi základním reprodukčním číslem a závažností nemoci

Závěrem kapitoly se ještě vraťme k základnímu reprodukčnímu číslu \mathcal{R}_0 a ukažme, že jeho hodnota nám kromě propuknutí epidemie signalizuje i její závažnost - tím rozumíme větší počet infikovaných jedinců v okamžiku, kdy je epidemie

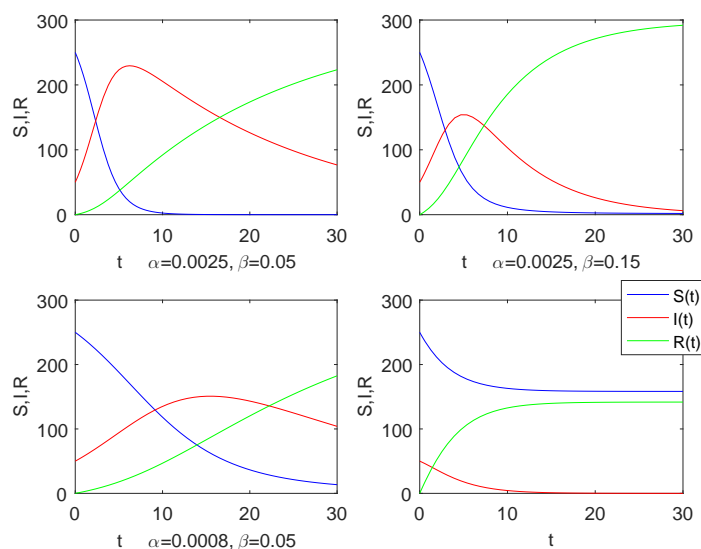
na svém vrcholu. Nechť tedy epidemie propukne, tzn. $\mathcal{R}_0 > 1$. Ukážeme, že s rostoucím \mathcal{R}_0 roste i hodnota I_{max} . Je vhodné uvažovat situaci, se kterou jsme pracovali při odvozování předpisu \mathcal{R}_0 , tj. $I_0 \approx 0$ a $S_0 \approx N$. Rovnici (2.7) lze upravit následujícím způsobem

$$I_{max} = \frac{\beta}{\alpha} \left(\ln \frac{\beta}{\alpha S_0} - 1 \right) + I_0 + S_0 = \frac{N}{\frac{\alpha N}{\beta}} \left(\ln \frac{1}{\frac{\alpha N}{\beta}} - 1 \right) + N = \frac{N}{\mathcal{R}_0} \left(\ln \frac{1}{\mathcal{R}_0} - 1 \right) + N.$$

Chápeme-li I jako funkci proměnné \mathcal{R}_0 , lze její derivací podle \mathcal{R}_0 získat

$$\frac{dI_{max}}{d\mathcal{R}_0} = N \frac{\ln \mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0^2}.$$

Vzhledem k požadavku $\mathcal{R}_0 > 1$ je hodnota derivace kladná, tudíž I_{max} , jakožto funkce proměnné \mathcal{R}_0 , je rostoucí funkcí. To ale neznamená nic jiného, než že s rostoucí hodnotou \mathcal{R}_0 roste i maximum infikovaných jedinců. Tedy větší hodnoty \mathcal{R}_0 indikují i větší závažnost epidemie.



Obrázek 2.2: Grafy kategorií S , I a R modelu s parametry $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$, $R_0 = 0$ pro různé hodnoty α a β . Čtvrtý graf zachycuje situaci, kdy je $\mathcal{R}_0 < 1$, tedy situaci, kdy epidemie nepropukne. Zde $\alpha = 0.002$ a $\beta = 0.62$.

Kapitola 3

SI

3.1. Sestavení modelu

V této kapitole se budeme zabývat epidemiologickým modelem *SI*. Tento model získáme ze základního modelu *SIR* tak, že nebudeme uvažovat skupinu jedinců, kteří již nemocí prošli. Takto lze velmi zjednodušeně modelovat nevléčitelné nemoci. Rovnice popisující model *SI* jsou

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t), \quad (3.1)$$

$$I'(t) = \alpha S(t)I(t), \quad (3.2)$$

kde $\alpha \in (0, 1)$ je koeficient přenosu nemoci. Počáteční podmínky jsou

$$S(0) = S_0 > 0,$$

$$I(0) = I_0 > 0.$$

Velikost populace stále považujeme za konstantní, tudíž

$$S(t) + I(t) = N, \quad \text{kde } N \text{ je kladná konstanta.} \quad (3.3)$$

3.2. Fázový portrét

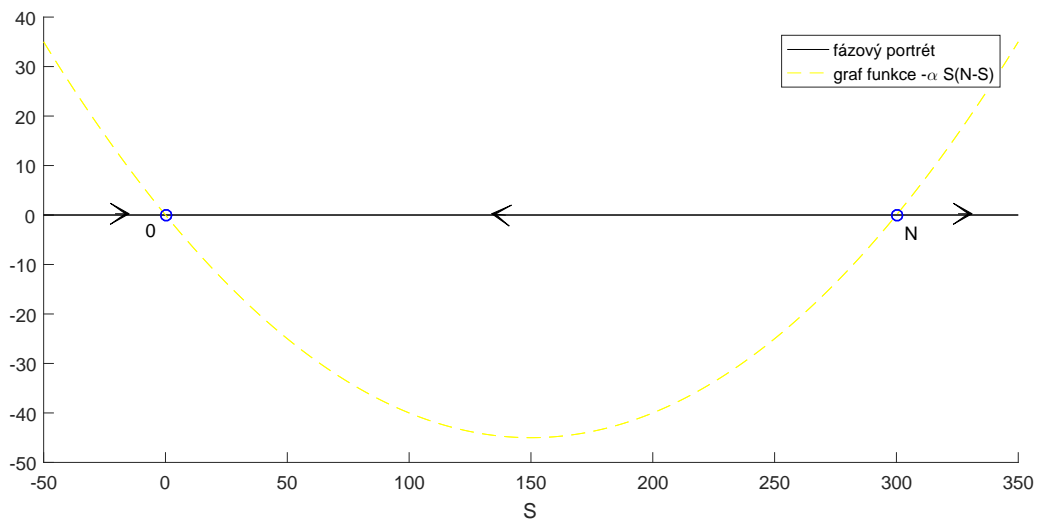
Vzhledem ke vztahu (3.3), který udává vztah mezi kategoriemi *S* a *I*, můžeme systém (3.1), (3.2) zredukovat pouze na jednu diferenciální rovnici

$$S'(t) = -\alpha S(t) (N - S(t)). \quad (3.4)$$

Načrtnout fázový portrét tohoto systému není obtížné. Jelikož se jedná o skalární dynamický systém, všechny orbity leží v přímce. Stačí nám tedy určit kritické body systému a orientaci orbit.

K určení kritických bodů stačí položit pravou stranu diferenciální rovnice (3.4) nule. Získáváme tak dva kritické body $S_1(t) = 0$ a $S_2(t) = N$. Je také vidět, že pro $S(t) < 0$ a $S(t) > N$ je funkce, která tvoří pravou stranu rovnice (3.4), kladná. To značí, že šipky na orbitách s pravým koncovým bodem 0 a levým koncovým bodem N , budou směřovat doprava. Mezi body 0 a N je příslušná funkce záporná, tudíž šipka na orbitě s levým koncovým bodem 0 a pravým N směřuje doleva.

Je také důležité si uvědomit, že pro biologický význam má pouze poslední zmiňovaná orbita, protože velikost kategorie S nemůže klesnout pod 0 a ani překročit celkovou velikost populace N . Fázový portrét je zachycen na Obrázku 3.1. Snadno nahlédneme, že pro jakkoli zvolené počáteční podmínky bude ohrožených jedinců ubývat až nezbude nikdo, kdo by se ještě mohl nakazit.



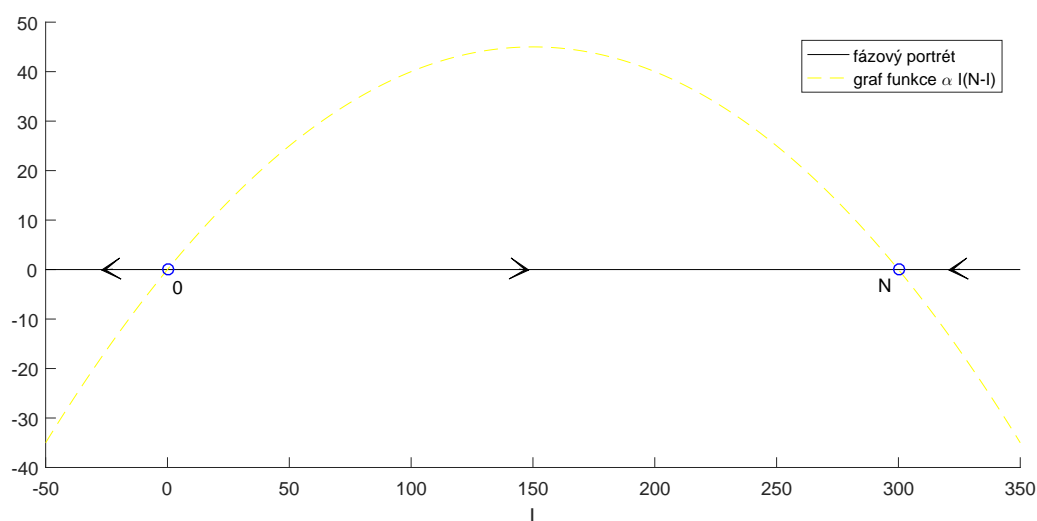
Obrázek 3.1: Fázový portrét modelu SI vzhledem ke kategorii S

Zcela analogicky bychom mohli z modelu vyloučit ale i první rovnici (3.1) a dosadit z (3.3) do rovnice (3.2) za $S(t)$. Měli bychom tak skalární dynamický

system určený rovnicí

$$I'(t) = \alpha I(t) (N - I(t)).$$

Tento dynamický systém má kritické body $S_1(t) = 0$ a $S_2(t) = N$, šipky na orbitách s pravým koncovým bodem 0 a levým koncovým bodem N směřují doleva a šipka na orbitě mezi těmito body směřuje doprava. Fázový portrét v tomto případě je zachycen na Obrázku 3.2.



Obrázek 3.2: Fázový portrét modelu SI vzhledem ke kategorii I

3.3. Řešení systému

Zkusme nyní najít přesné řešení systému. Rovnici (3.3) lze přepsat

$$S(t) = N - I(t) \tag{3.5}$$

a dosazením do (3.1) dostáváme

$$I'(t) = \alpha N I(t) - \alpha I^2(t). \tag{3.6}$$

Stejný výsledek získáme i dosazením do rovnice (3.2).

Nejprve najdeme konstantní řešení rovnice (3.6). Kvadratická rovnice

$$\alpha N x - \alpha x^2 = 0,$$

má dvě řešení $x = 0$ a $x = N$. Těmto řešením odpovídají konstantní řešení rovnice (3.6), což jsou

$$I(t) = 0 \text{ a } I(t) = N.$$

Nyní najdeme kladná řešení menší než N . Z rovnice (3.6) dostáváme

$$\frac{I'(t)}{\alpha NI(t) - \alpha I^2(t)} = 1.$$

Nyní tuto rovnost zintegrujeme na intervalu s krajními body 0 a t a dostaneme tak

$$\int_0^t \frac{I'(s)}{\alpha NI(s) - \alpha I^2(s)} ds = \int_0^t ds.$$

Po substituci $y = I(t)$ na levé straně rovnice dostáváme

$$\frac{1}{\alpha} \int_{I_0}^{I(t)} \frac{dy}{y(N-y)} = t.$$

Po integraci máme

$$\frac{1}{N\alpha} \left(\ln \frac{I(t)}{N-I(t)} - \ln \frac{I_0}{N-I_0} \right) = t.$$

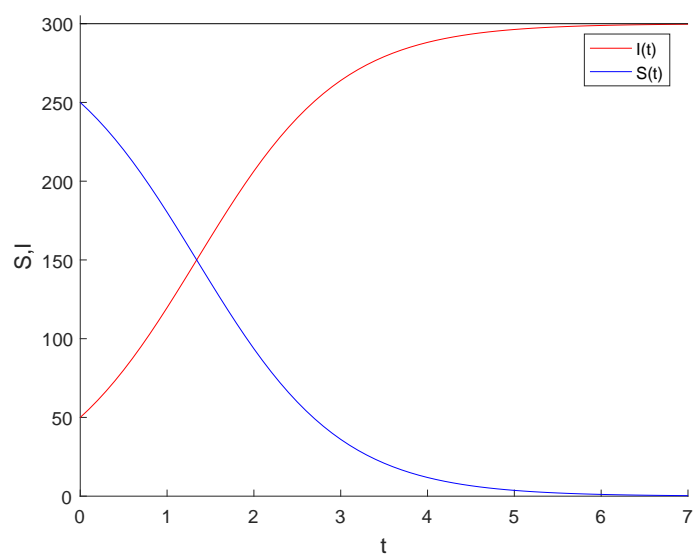
Nyní již snadno vyjádříme řešení diferenciální rovnice (3.6) jako

$$I(t) = \frac{NI_0 e^{N\alpha t}}{N - I_0 (1 + e^{N\alpha t})}. \quad (3.7)$$

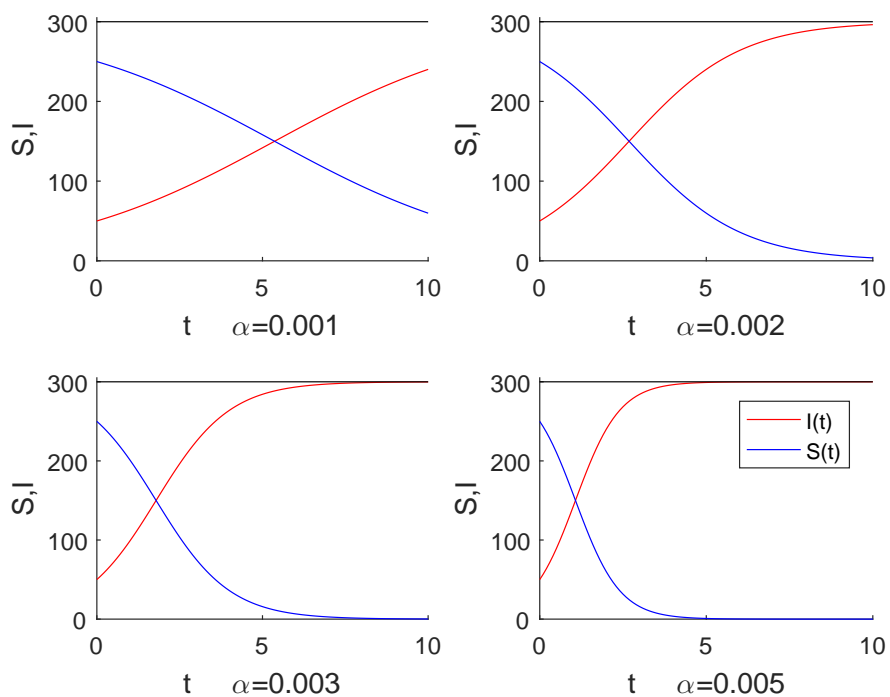
Jak se bude vyvíjet velikost skupiny $S(t)$ v závislosti na čase dostaneme již velmi jednoduše a to dosazením rovnice (3.7) do rovnice (3.5) a vhodnou úpravou.

$$S(t) = \frac{N(S_0 - I_0 e^{N\alpha t})}{S_0 + I_0 e^{N\alpha t}}.$$

Získané výsledky jsou graficky prezentovány na Obrázku 3.3. Na Obrázku 3.4 jsou grafy složek S a I v závislosti na parametru α . Z Obrázku 3.4 je patrné, že čím větších hodnot parametr α nabývá, tím rychleji se nemoc šíří.



Obrázek 3.3: Grafy kategorií S a I pro model s parametry $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$ a $\alpha = 0.004$



Obrázek 3.4: Grafy kategorií S a I pro model s parametry $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$ v závislosti na různé volbě parametru α .

Kapitola 4

SIS

4.1. Sestavení modelu

V předchozí kapitole jsme se zabývali modelem SI , který byl ale velmi zjednodušeným modelem. Po určitém čase podle tohoto modelu nemoc došla do stádia, kdy se jí nakazila celá populace. To je ale velmi nereálné. Co se ale stane, zavedeme-li zpětnou vazbu ze skupiny I zpět do kategorie S ? To by odpovídalo mnohem reálnější situaci, kdy je nemoc léčitelná, nicméně vyléčený jedinec nenabývá žádné imunity a může tedy znovu onemocnět, například některé respirační onemocnění. Tento model je popsán rovnicemi

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t) + \beta I(t), \quad (4.1)$$

$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t), \quad (4.2)$$

kde $\alpha \in (0, 1)$ je koeficient přenosu nemoci, zatímco parametr $\beta > 0$ je koeficient uzdravování. Dále uvažujeme počáteční podmínky:

$$S(0) = S_0 > 0,$$

$$I(0) = I_0 > 0,$$

přičemž platí

$$S_0 + I_0 = N,$$

což vychází z podmínky, že populace je autonomní, tzn.

$$S(t) + I(t) = N, \quad \text{kde } N \text{ je kladná konstanta.} \quad (4.3)$$

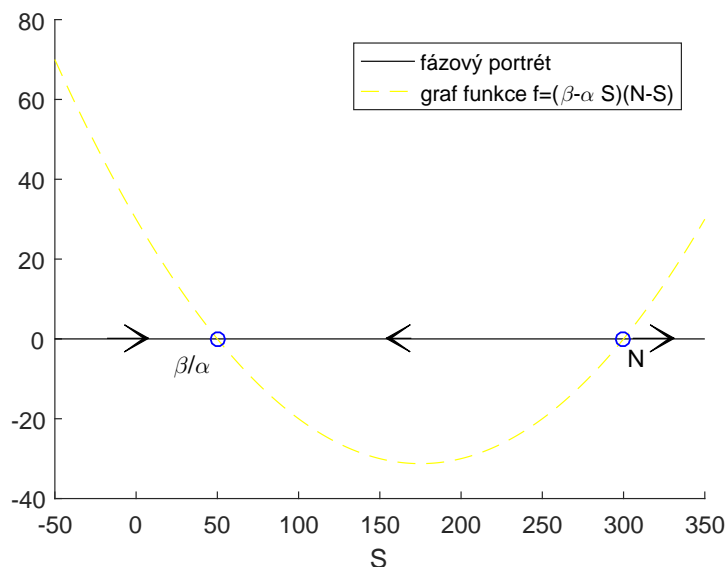
4.2. Fázový portrét

Podobně jako v předchozí kapitole, i u modelu *SIS* nejprve sestavíme fázový portrét. díky vztahu (4.3) můžeme původní systém zredukovat na skalární dynamický systém popsany rovnicí

$$S'(t) = (\beta - \alpha S(t))(N - S). \quad (4.4)$$

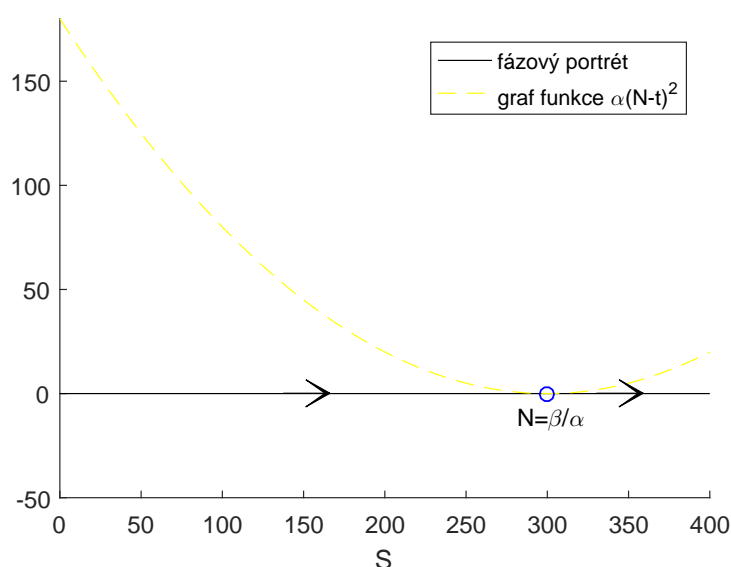
Označme pravou stranu rovnice (4.4) jako funkci f . Z tvaru funkce f snadno určíme kritické body $S_1(t) = \beta/\alpha$ a $S_2(t) = N$. Tady se určování fázového portréту rozpadá na tři možnosti.

Nejprve určujme případ, kdy $N > \beta/\alpha$. V tomto případě je funkce f kladná pro $S(t) < \beta/\alpha$ a $S(t) > N$. Tudíž šipky určující směr na těchto dvou orbitách směřují doprava. Naopak mezi těmito dvěma kritickými body je funkce f záporná, tudíž šipka na příslušné orbitě směřuje doleva. Fázový portrét je zachycen na Obrázku 4.1. Z biologického hlediska nás ovšem zajímá jen část fázového portrétu od 0 do N . Množství zdravých jedinců tedy bude buď klesat nebo růst k hodnotě β/α , to v závislosti na počátečních podmínkách systému.



Obrázek 4.1: Fázový portrét modelu *SIS* pro $N > \beta/\alpha$

Další možností je situace, kdy $N = \beta/\alpha$. V tomto případě máme jen jeden dvojnásobný kritický bod. Upravíme-li funkci f do tvaru $f(S(t)) = \alpha(N - S(t))^2$, snadno nahlédneme, že pro $S(t) < N$ je funkce f kladná, tudíž šipka na příslušné orbitě jde doprava. Pro $S(t) > N$ je funkce f záporná, takže šipka na odpovídající orbitě směřuje doleva. Fázový portrét této situace je zachycen na Obrázku 4.2. Všichni původně nakažení jedinci se tedy začnou uzdravovat a velikost skupiny S se ustálí na hodnotě N , tedy celá populace se uzdraví.

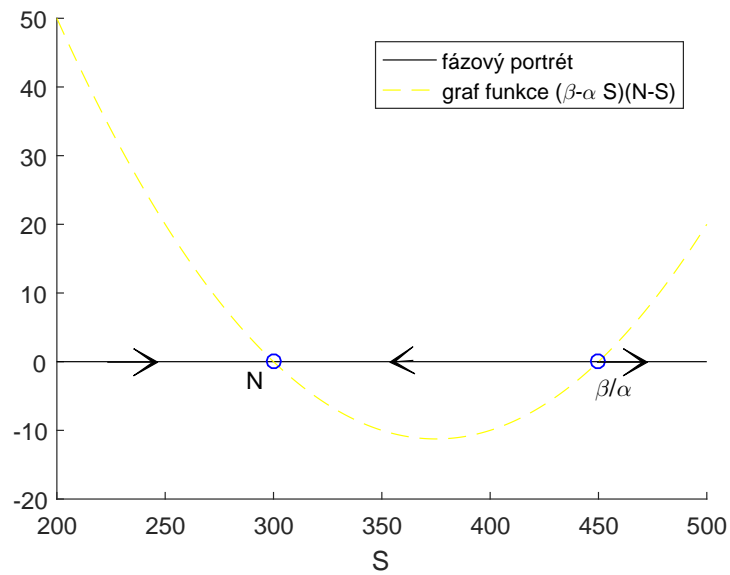


Obrázek 4.2: Fázový portrét modelu SIS pro $N = \beta/\alpha$

Fázový portrét pro poslední možnost $N < \beta/\alpha$ je znázorněn na Obrázku 4.3. Jeho odvození je zcela analogické jako tomu bylo v prvním případě a proto ho již detailněji nepopisuji. Z fázového portréту nás opět zajímá jen část od 0 do N . Velikost kategorie S tedy jen roste a infikovaných jedinců ubývá. To značí situaci, kdy žádná epidemie nepropukne.

4.3. Řešení systému

Než se pustíme do hledání řešení systému (4.1) - (4.2), je vhodné si vyjádřit rovnici (4.1) ve vhodnějším tvaru. Podmínku (4.3) uvažovanou ve tvaru



Obrázek 4.3: Fázový portrét modelu *SIS* pro $N < \beta/\alpha$

$S(t) = N - I(t)$ dosadíme do rovnice (4.1) a získáme tak

$$I'(t) = \alpha N I(t) - \alpha I^2(t) - \beta I(t).$$

Jednoduchou úpravou přepíšeme tuto rovnici do tvaru

$$I'(t) = (\alpha N - \beta) I(t) - \alpha I^2(t).$$

Ještě zavedeme substituci

$$\kappa = \alpha N - \beta$$

a dostaneme tak diferenciální rovnici se separovanými proměnnými

$$I'(t) = \kappa I(t) - \alpha I^2(t). \quad (4.5)$$

Než se ale pustíme do řešení této rovnice, je nutné zjistit, jakých hodnot může κ nabývat. Analogicky, jako tomu bylo u modelu *SIR*, lze z rovnice (4.2) odvodit

$$I'(t) > 0 \iff S(t) > \frac{\beta}{\alpha}$$

a

$$I'(t) < 0 \iff S(t) < \frac{\beta}{\alpha},$$

což nám říká, že nemocných přibývá až do doby, než nastane rovnost $S(t) = \beta/\alpha$. Jelikož ale nevíme jak se chová $S(t)$, nelze říci, jak se bude od tohoto okamžiku systém chovat. Pokud epidemie propukne, pak $I'(0) > 0$, tedy $S(0) > \beta/\alpha$. Platí ale také $N \geq S(0)$, tudíž

$$N \geq S(0) \geq \beta/\alpha.$$

Proto je $\kappa \geq 0$. Naopak bude-li $\kappa < 0$, potom $N < \beta/\alpha$. Tudíž jsme oprávněni psát $S_0 < N < \beta/\alpha$. To odpovídá situaci, kdy $I'(0) < 0$. Počet nakažených $I(t)$ je v čase $t = 0$ klesající, tedy epidemie ani nepropukne. Proto se situací, kdy $\kappa < 0$ dále už nebudeme zabývat.

Uvažujme situaci, kdy $\kappa > 0$ a nalezneme řešení rovnice (4.5). Najdeme nejprve konstantní řešení. Kvadratická rovnice

$$\kappa x - \alpha x^2 = 0,$$

má dvě řešení $x = 0$ a $x = \kappa/\alpha$. Těmto řešením odpovídají konstantní řešení rovnice (4.5)

$$I(t) = 0 \text{ a } I(t) = \frac{\kappa}{\alpha}.$$

Hledejme nejprve kladná řešení menší než κ/α . Rovnici (4.5) jednoduchými úpravami převedeme na tvar

$$\frac{I'(t)}{\kappa I(t) - \alpha I^2(t)} = 1.$$

Potom

$$\int \frac{I'(t)}{\kappa I(t) - \alpha I^2(t)} dt = \int dt.$$

K výpočtu je vhodné užít na integrál na levé straně substituci $I(t) = y$ a po vypočtení máme

$$\frac{1}{\kappa} \ln \left| \frac{I(t)}{\kappa - \alpha I(t)} \right| = t + C.$$

Jelikož ale hledám kladná řešení menší než κ/α , pak $I(t) < \kappa/\alpha$ a tudíž lze psát

$$\frac{1}{\kappa} \ln \frac{I(t)}{\kappa - \alpha I(t)} = t + C.$$

Integrační konstantu C určíme snadno, dosazením $t = 0$,

$$C = \frac{1}{\kappa} \ln \frac{I_0}{\kappa - \alpha I_0}.$$

Pak

$$\frac{1}{\kappa} \ln \frac{I(t)}{\kappa - \alpha I(t)} = t + \frac{1}{\kappa} \ln \frac{I_0}{\kappa - \alpha I_0},$$

a řešení dostáváme ve tvaru

$$I(t) = \frac{\kappa I_0 e^{\kappa t}}{\kappa + I_0 \alpha (e^{\kappa t} - 1)}. \quad (4.6)$$

Při hledání kladných řešení větších než κ/α a menších než N bychom postupovali zcela analogicky a došli bychom k totožnému výsledku.

Je-li $\kappa = 0$, pak má rovnice (4.5) tvar

$$I'(t) = -\alpha I^2(t).$$

Vyřešit tuto diferenciální rovnici není obtížné. Konstantní řešení v tomto případě máme jen jedno a to $I(t) = 0$. Hledáme tedy kladná řešení menší než N , neboť řešení větší než N nás nezajímají, protože $I(t) \leq N$. Vyjádřeme si uvažovanou diferenciální rovnici ve tvaru

$$\frac{I'(t)}{I^2(t)} = -\alpha.$$

Pak

$$\int \frac{I'(t)}{I^2(t)} dt = \int -\alpha dt.$$

K řešení je vhodné znovu užít substituci $y = I(t)$. Pak

$$\frac{1}{I(t)} = -\alpha t + C,$$

kde C je integrační konstanta. Její hodnotu ale snadno dopočteme dosazením $t = 0$. Řešení pak získáme ve tvaru

$$I(t) = \frac{I_0}{1 + I_0 \alpha t}. \quad (4.7)$$

4.4. Průběh epidemie

Již v úvodu jsme zmínili, že nákaza se podle modelu SI šířila tak dlouho, až se celá populace nakazila. Nyní se podívejme, jaké výsledky získáme v případě modelu SIS . Pro $\beta/\alpha < N$ máme z (4.6)

$$I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\kappa I_0 e^{\kappa t}}{\kappa + I_0 \alpha (e^{\kappa t} - 1)} \stackrel{\text{rH}}{=} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\kappa^2 I_0 e^{\kappa t}}{I_0 \alpha e^{\kappa t} \kappa} = \frac{\kappa}{\alpha} = \frac{\alpha N - \beta}{\alpha} = N - \frac{\beta}{\alpha}.$$

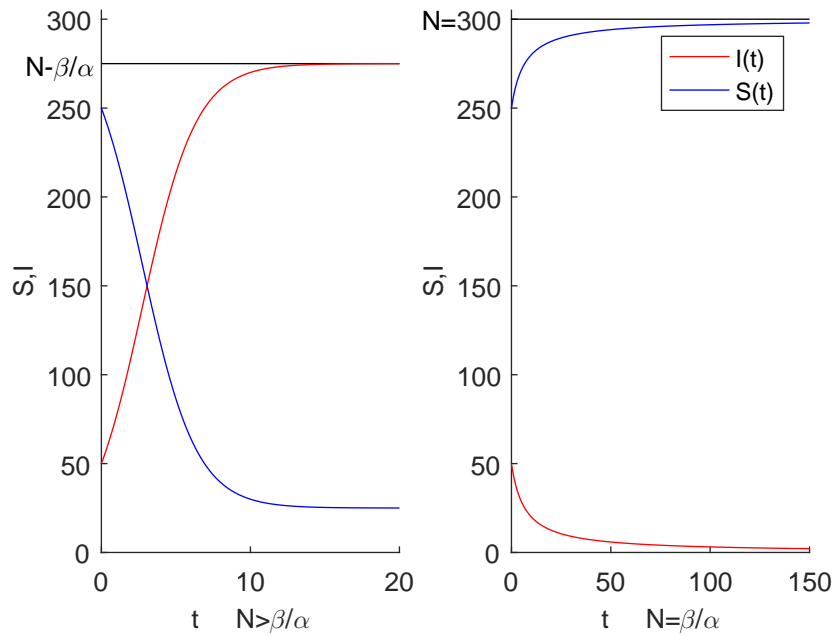
Pro $\beta/\alpha = N$ dostáváme z (4.7)

$$I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{I_0}{1 + I_0 \alpha t} = 0.$$

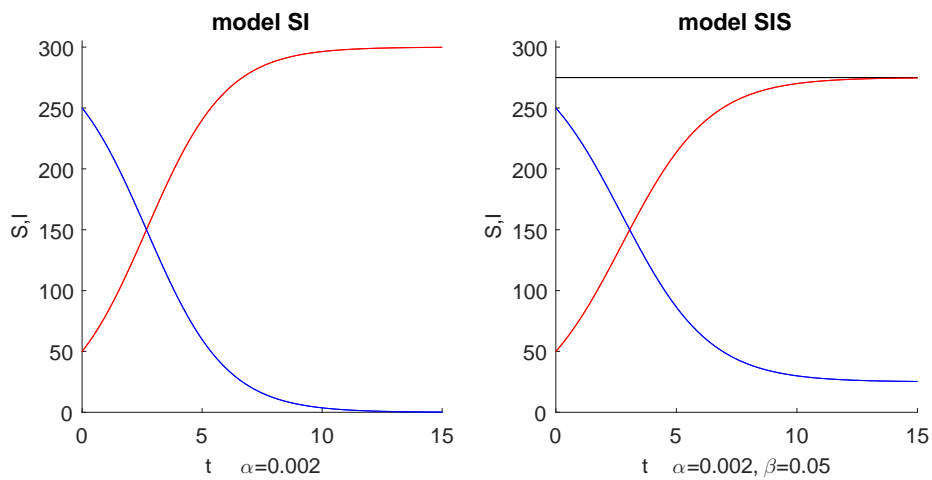
Je zřejmé, že v závislosti na α , β a velikosti populace buď infekce odezní (to v případě, že $N = \beta/\alpha$) nebo se množství nemocných ustálí na konstantní hodnotě $N - \beta/\alpha$.

Obě možnosti jsou ilustrovány na Obrázku 4.4.

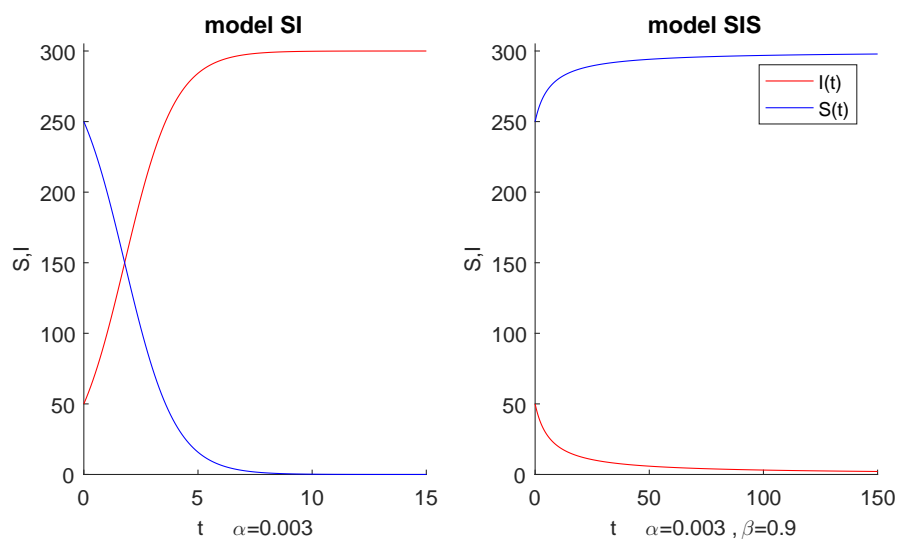
Na Obrázku 4.5 a Obrázku 4.6 můžeme porovnat, jak stejnou epidemii vymodeluje model SI a jak model SIS .



Obrázek 4.4: Grafy kategorií S a I modelu SIS s parametry $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$ v závislosti na různé volbě parametrů α a β . Na prvním obrázku je $\alpha = 0.002$ a $\beta = 0.05$. Ve druhém případě $\alpha = 0.003$ a $\beta = 0.9$.



Obrázek 4.5: Srovnání modelů SI a SIS s podobnými parametry. $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$, $\alpha = 0.002$ a $\beta = 0.05$



Obrázek 4.6: Srovnání modelů SI a SIS s podobnými parametry. $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$, $\alpha = 0.003$ a $\beta = 0.9$

Kapitola 5

SEIR

V základním modelu *SIR* nebereme v potaz inkubační dobu nemoci. Pokud je inkubační doba kratší, řekněme v řádu několika dnů, pak ji lze bez větších nepřesností zanedbat. Problém nastává ale u nemocí jako jsou příušnice, zarděnky nebo spála. Tyto dětské infekční nemoci se vyznačují dlouhou inkubační dobou a použitím základního modelu bychom se dopustili nepřesností. K tomu, abychom inkubační dobu začlenili do modelu, je nutné přidat novou kategorii k již stávajícím třem. Připomeňme, že doposud jsme pracovali s kategoriemi zdravých osob, které se mohou ještě nakazit danou nemocí, s kategorií infikovaných osob a s kategorií osob již uzdravených. Nově přibude nová kategorie, značíme E , která zahrnuje osoby nakažené, ovšem u nichž je nemoc ve stádiu inkubační doby. Musíme také zavést nový koeficient $\gamma > 0$, který vyjadřuje délku inkubační doby, respektive její převrácenou hodnotu. Celková velikost populace je stále konstantní, tzn $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$. Základní model *SIR* je vybudován na hypotéze, podle které je nemoc šířena prostřednictvím jedinců kategorie I rovnoměrně rozvrstvených v celé populaci. Vyvstává tedy otázka, kdo je přenašečem choroby v modifikovaném modelu *SEIR*. Šířitelem infekce může být, jako tomu bylo doposud, kategorie I nebo můžeme připustit, že přenašeči nemoci jsou i jedinci z kategorie E . Získáváme tak dva různé modely.

5.1. *SEIR* s infekčností v kategorii *I*

Nejprve pracujme s možností, že šířiteli jsou pouze jedinci z kategorie *I*, nikoli ti z kategorie *E*. Tedy nemoc ve stádiu inkubační doby nelze dále šířit. Takto popsaný model popisuje systém diferenciálních rovnic

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

kde $\alpha \in (0, 1)$ je koeficient přenosu nemoci, zatímco parametr $\beta > 0$ je koeficient uzdravování a $\gamma > 0$ představuje převrácenou hodnotu délky inkubační doby. Potom $\alpha S(t)I(t)$ je množství nově nakažených jedinců v daném čase t , $\gamma E(t)$ je množství jedinců, u kterých v daném čase nemoc dosáhne konce své inkubační doby, a $\beta I(t)$ je množství osob, které se uzdraví. Analýzou takto uvedeného modelu se zde nebudeme zabývat, neboť je zcela analogická analýze základního modelu *SIR* jen s tím rozdílem, že namísto proměnné *I* označující počet infikovaných jedinců budeme používat proměnnou, kterou získáme sečtením *I* a *E*. Tedy nebudeme se ohlížet na fakt, zda je nakažený jedinec schopen šířit nemoc nebo ne.

5.2. *SEIR* s infekčností v kategoriích *E* a *I*

Zajímavější a podstatně reálnější je ale druhá možnost, tedy že nemoc je v jisté míře nakažlivá již během své inkubační doby. Zavedeme nový koeficient $\epsilon > 0$, který vyjadřuje míru nakažlivosti nemoci během inkubační doby. Získáme tak následující systém

$$S'(t) = -\alpha S(t)(I(t) + \epsilon E(t)), \quad (5.1)$$

$$E'(t) = \alpha S(t)(I(t) + \epsilon E(t)) - \gamma E(t), \quad (5.2)$$

$$I'(t) = \gamma E(t) - \beta I(t), \quad (5.3)$$

$$R'(t) = \beta I(t). \quad (5.4)$$

Počáteční podmínky systému jsou

$$S(0) = S_0 > 0,$$

$$I(0) = I_0 > 0,$$

$$E(0) = E_0 > 0,$$

$$R(0) = R_0 = 0.$$

Vzhledem k faktu, že uvažujeme populaci konstantní velikosti N , platí

$$S_0 + E_0 + I_0 = N.$$

5.2.1. Základní reprodukční číslo

V kapitole zabývající se modelem *SIR* jsme zavedli pojem *základní reprodukční číslo* \mathcal{R}_0 . Toto číslo určovalo, zda epidemie propukne a také naznačovalo závažnost této epidemie. Popsali jsme ho jako číslo, které udává, kolik osob nakazí za jednotku času jeden infikovaný jedinec v úplně zdravé populaci velikosti N . To odpovídá situaci, kdy $I(0) \approx 0$ a $S(0) \approx N$. V případě modelu *SEIR* si ale musíme uvědomit, že infekci šíří jak jedinci z kategorie I , tak z kategorie E . Tudíž základní reprodukční číslo \mathcal{R}_0 bude udávat, kolik osob ve zdravé populaci velikosti N nakazí za jednotku času jeden jedinec, u kterého se nemoc již projevila, a jeden, u kterého je nemoc v inkubační době. To znamená situaci, kdy $E(0) \approx 0$, $I(0) \approx 0$ a $S(0) \approx N$. Základní reprodukční číslo \mathcal{R}_0 tedy získáme součtem počtu nově infikovaných, které nakazil jedinec ze skupiny I , označíme \mathcal{R}_I , a těch, kteří se nakazili od jedince ze skupiny E , označím \mathcal{R}_E . Při určování předpisu pro \mathcal{R}_I a \mathcal{R}_E postupujeme podobně, jako v kapitole *SIR*.

Nejprve určíme \mathcal{R}_I . Uvažujeme jednoho plně infikovaného jedince (tzn. z kategorie I) a ptáme se, kolik lidí za jednotku času nakazí. Očekáváme tedy přírůstek v kategorii E . Ale nesmíme opomenout, že v kategorii I máme onoho uvažovaného jedince, který se za jednotku času může, ale také nemusí uzdravit. Protože nás zajímá, zda bude nakažených (tj. jak osob v kategorii E , tak v I) přibývat, musíme uvažovat součet $E'(t) + I'(t)$. Ptejme se nyní, co musí být splněno, aby $E'(t) + I'(t) > 0$? Bude-li platit, podobně jako v modelu SIR , že $\alpha S(t) - \beta > 0$, pak

$$0 < \alpha S(t) - \beta \leq (\alpha S(t) - \beta)I(t) \leq (\alpha S(t) - \beta)I(t) + \epsilon \alpha S(t)E(t).$$

Tedy

$$0 < (\alpha S(t) - \beta)I(t) + \epsilon \alpha S(t)E(t),$$

což lze upravit na tvar

$$0 < \alpha S(t)(I(t) + \epsilon E(t)) - \beta I(t).$$

Přičtením a odečtením členu $\gamma E(t)$ na pravé straně nerovnosti dostáváme

$$0 < \underbrace{\alpha S(t)(I(t) + \epsilon E(t)) - \gamma E(t)}_{E'(t)} + \underbrace{\gamma E(t) - \beta I(t)}_{I'(t)}.$$

Tedy je-li splněna podmínka $\alpha S(t) - \beta > 0$, pak počet nakažených roste. Tuto podmínku lze ekvivalentně přepsat jako

$$\frac{\alpha S(t)}{\beta} > 1.$$

V $t = 0$ platí $S(0) \approx N$ a podmínku lze v tomto případě psát ve tvaru

$$\frac{\alpha N}{\beta} > 1.$$

Výraz na levé straně označíme jako \mathcal{R}_I , tzn.

$$\mathcal{R}_I = \frac{\alpha N}{\beta}.$$

Při určování předpisu pro \mathcal{R}_E uvažujeme ve zdravé populaci velikosti N jednoho jedince s nemocí v inkubačním stádiu a ptáme se, kolik lidí nakazí za jednotku času. Opět tedy předpokládáme přírůstek v kategorii E , ale již neočekáváme žádnou změnu v kategorii I . Ta by se sice mohla rozšířit o onoho uvažovaného jedince, ale to by nastalo jen v případě, kdy je délka inkubační doby rovna jednotce času. V tom případě je ale vcelku zbytečné modelovat danou epidemii modelem $SEIR$, protože taková inkubační doba je zanedbatelná. Zajímá nás tedy, za jaké podmínky bude $E'(t) > 0$. Bude-li platit

$$\epsilon\alpha S(t) - \gamma > 0,$$

pak zřejmě také platí

$$0 < \epsilon\alpha S(t) - \gamma \leq (\epsilon\alpha S(t) - \gamma)E(t) \leq (\epsilon\alpha S(t) - \gamma)E(t) + \alpha S(t)I(t).$$

Tedy

$$0 < (\epsilon\alpha S(t) - \gamma)E(t) + \alpha S(t)I(t),$$

což lze ale snadno upravit na tvar

$$0 < \underbrace{\alpha S(t)(I(t) + \epsilon E(t)) - \gamma E(t)}_{E'(t)}.$$

Pokud je tedy splněna podmínka $\epsilon\alpha S(t) - \gamma > 0$, pak počet nově infikovaných jedinců roste. Tuto podmínku lze ekvivalentně psát ve tvaru

$$\frac{\epsilon\alpha S(t)}{\gamma} > 1.$$

Speciálně pro $t = 0$ platí $S(0) \approx N$ a podmínka má tvar

$$\frac{\epsilon\alpha N}{\gamma} > 1.$$

Výraz na levé straně je hledaný předpis pro \mathcal{R}_E , čili

$$\mathcal{R}_E = \frac{\epsilon\alpha N}{\gamma}.$$

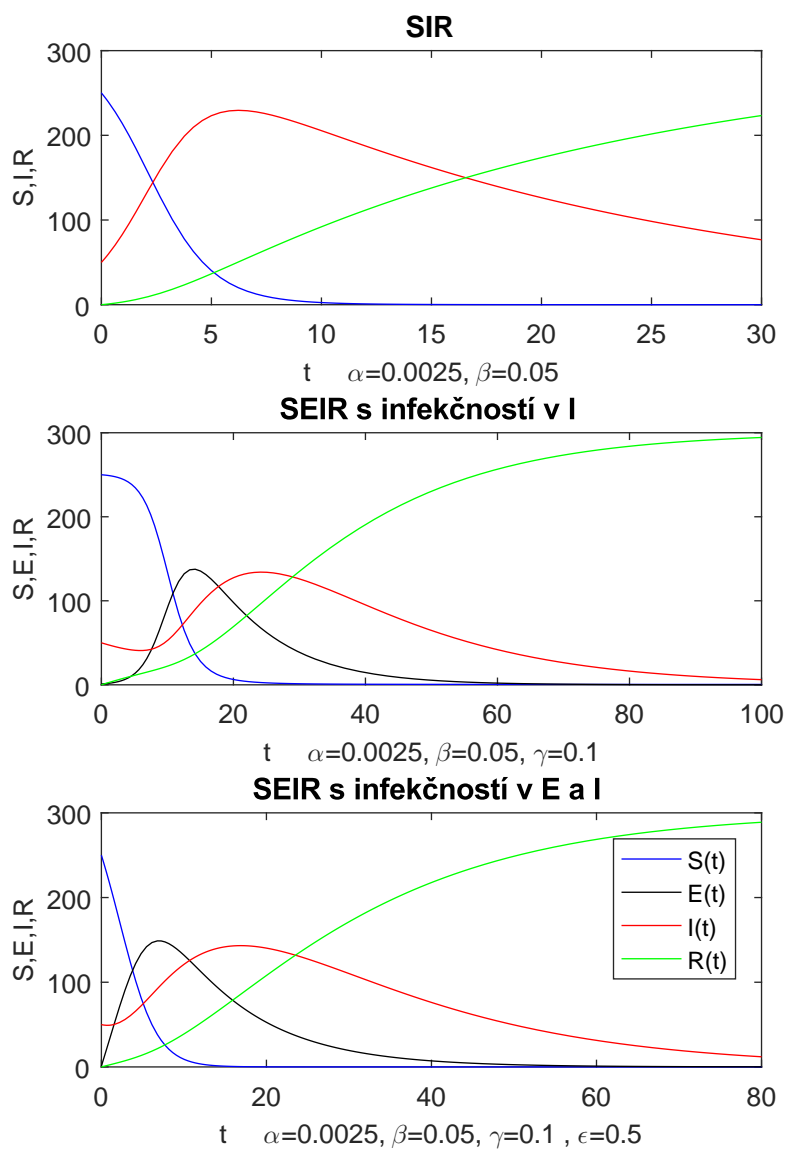
Celkově pro *základní reprodukční číslo* modelu *SEIR*, dostáváme vztah¹

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha N}{\beta} + \epsilon \frac{\alpha N}{\gamma}.$$

Z předchozích úvah vyplývá, že epidemie s jistotou propukne, pokud $\mathcal{R}_0 > 2$. Nutno připomenout, že \mathcal{R}_0 je i indikátor závažnosti epidemie, tj. s jakou silou nemoc udeří.

Na Obrázku 5.1 je pro představu zachycen vývoj epidemie tak, jak jej vymodeluje model *SIR*, *SEIR* s infekčností v kategorii *I* a *SEIR* s infekčností v kategoriích *I* a *E*.

¹S tímto tvarem základního reprodukčního čísla se lze setkat v [2], není zde ale již řečeno jak k tomuto tvaru autoři dospěli.



Obrázek 5.1: Srovnání modelů *SIR*, *SEIR* s infekčností v kategorii *I* a *SEIR* s infekčností v kategoriích *E* a *I* s parametry $N = 300$, $S_0 = 250$, $I_0 = 50$, $\alpha = 0.0025$, $\beta = 0.05$, $\gamma = 0.1$ a $\epsilon = 0.5$.

Kapitola 6

SIR s obecnou setkavicí funkcí

6.1. Sestavení modelu

Jak již víme, základní model *SIR* je založen na třech hypotézách, přičemž podle druhé uvažujeme homogenní populaci, tzn. že pravděpodobnost kontaktu libovolných dvou jedinců je stejná a stejná je i pravděpodobnost přenosu infekce z nemocného jedince na zdravého. Toto bývá často v literatuře označováno pojmem *mass action incidence*. Tento předpoklad je ovšem nerealistický.

U modelů sexuálně přenosných chorob se zase setkáváme s pojmem *standard incidence*, což značí, že počet kontaktů s infikovanými za jednotku času je konstantní.¹

Pokusme se nyní oba výše uvedené požadavky spojit a vytvořit tak obecnější model. Ze základního modelu vypustíme druhou hypotézu, která se zabývá právě kontaktem zdravých a infikovaných jedinců, a nahradíme ji hypotézou novou. Tato nová hypotéza říká, že každý jedinec je schopný za jednotku času navázat $C(N)$ kontaktů s ostatními, dostatečně dlouhých k tomu, aby mohlo dojít přenosu nemoci. Počet takových kontaktů je tedy závislý na velikosti populace a tato závislost definuje funkci C , kterou budeme nazývat *obecná setkavicí funkce*. Je přirozené požadovat, aby tato funkce byla nezápornou a neklesající funkcí, tzn. $C(N) > 0$ a $C'(N) \geq 0$.

¹S těmito pojmy pracuje např. [1].

Není těžké nahlédnout, že zvolíme-li $C(N) = \alpha N$, získáme tak základní model SIR , (α zde má stejný význam jako v základním modelu). Zvolíme-li $C(N) = \lambda$, přičemž λ je kladná konstanta, bude splněn požadavek modelů zachycujících šíření pohlavně přenosných chorob na konstantní počet nově infikovaných jedinců v daném čase. Toto ale nejsou jediné dvě setkávací funkce se kterými se lze v praxi setkat, jak se můžeme dočíst v [1]. Některé modely pracují s tzv. Michaelis–Mentenovým typem interakcí, s odpovídající setkávací funkcí

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

Jiné jsou založeny na setkávací funkci tvaru

$$C(N) = \frac{aN}{1 + bN + \sqrt{1 + 2bN}}.$$

Pro modely zachycující šíření nemocí ve městech se zase osvědčila setkávací funkce

$$C(N) = \lambda N^a.$$

Konstanty a , b a λ jsou vhodná nezáporná čísla. Všechny tyto funkce splňují požadované podmínky, tedy $C'(N) \geq 0$ a $C(N) > 0$.

Zavedení obecné setkávací funkce nás ale nutí začít rozlišovat mezi jedinci, kteří v důsledku nemoci zemřeli a těmi, kteří se uzdraví. Předpokládejme proto, že část $f\alpha I(t)$ jedinců, kteří opouští kategorii I v daném čase t , se uzdraví a zbylá část, tj. $(1 - f)\alpha I(t)$, zemře, přitom $f \in \langle 0, 1 \rangle$. Jelikož již ale připouštíme úmrtí, nemůžeme uvažovat autonomní populaci, tj. musíme vypustit první hypotézu základního modelu SIR , ze kterého vycházíme. Stále ale zanedbáváme nově narozené jedince a jedince, kteří zemřou z jiné příčiny, než je modelovaná nemoc. Nicméně pro velikost populace v daném čase t musí platit

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t). \quad (6.1)$$

Z praktického hlediska by nemuselo být vhodné pracovat s obecnou setkávací funkcí $C(N)$. Proto budeme užívat funkci g proměnné N , která je dána předpisem

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

Soustava diferenciálních rovnic popisujících zobecněný model je

$$S'(t) = -g(N(t))S(t)I(t), \quad (6.2)$$

$$I'(t) = g(N(t))S(t)I(t) - \beta I(t), \quad (6.3)$$

$$N'(t) = -(1-f)\beta I(t), \quad (6.4)$$

$$R'(t) = -f\beta I(t). \quad (6.5)$$

Rovnici (6.5) nemusíme nutně do systému zahrnout, jelikož velikost skupiny R lze v daném čase t snadno určit ze vztahu (6.1). Nesmíme opomenout ani počáteční podmínky

$$S(0) = S_0,$$

$$I(0) = I_0,$$

$$N(0) = N_0,$$

$$R(0) = 0.$$

Zde je dobré si uvědomit, že z rovnice (6.4) vyplývá, že $N(t)$ je nerostoucí funkcí času. To nám ale zapříčiní to, že

$$\frac{d}{dt}C(N(t)) = C'(N(t))N'(t) \leq 0. \quad (6.6)$$

Povšimněme si ještě následujícího. Zvolíme-li $f = 1$, tzn. přístup, ve kterém nerozlišujeme mezi vyléčenými a zemřelými, dostaneme tak opět základní model, protože celková velikost populace je v libovolném čase rovna nezáporné konstantě $N(t) = N$. Uvažujeme-li obecnou setkávací funkci tvaru $C(N) = \alpha N$, potom $g(N) = \alpha$, což je konstanta odpovídající parametru α z původního modelu SIR .

6.2. Průběžné a základní reprodukční číslo

Proveďme nyní podobnou úvahu, jakou jsme už udělali v kapitole SIR , tj. nalezneme podmínku, která nám zaručí růst počtu infikovaných jedinců. Snadno

nahlédneme, že platí

$$\begin{aligned} I'(t) = I(t) (g(N(t))S(t) - \beta) > 0 &\iff g(N(t))S(t) - \beta > 0 \iff \\ &\iff \frac{g(N(t))S(t)}{\beta} > 1. \end{aligned}$$

Je-li splněna podmínka

$$\frac{g(N(t))S(t)}{\beta} > 1,$$

pak v daném čase t přibývá počet infikovaných. Naopak platí-li opačná nerovnost, tj.

$$\frac{g(N(t))S(t)}{\beta} < 1,$$

pak v uvažovaném čase t počet nakažených klesá. To je významný ukazatel. Označme tedy levou stranu těchto nerovností symbolem $\mathcal{R}^*(t)$, tedy

$$\mathcal{R}^*(t) = \frac{g(N(t))S(t)}{\beta}.$$

Tuto funkci budeme nazývat *průběžné reprodukční číslo*. Uvažujeme-li $\mathcal{R}^*(t)$ v situaci, kdy $t = 0$ a jeden infikovaný jedinec zavleče nemoc do úplně zdravé populace velikosti N_0 , tj. $S(0) \approx N_0$ a $I(0) \approx 0$, pak získáme *základní reprodukční číslo*

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}^*(0) = \frac{g(N_0)N_0}{\beta}. \quad (6.7)$$

Je-li $\mathcal{R}_0 > 1$, epidemie propukne, naopak platí-li $\mathcal{R}_0 < 1$, nemoc není dost silná, aby se změnila v epidemii a rychle odezní.

6.3. Průběh epidemie

Ukažme nyní, že nemoc dříve nebo později dosáhne svého maxima a pak již začne odeznívat. K tomu využijeme průběžného reprodukčního čísla. Připomeňme

ještě, že platí

$$\begin{aligned}\mathcal{R}^*(t) > 1 &\iff I'(t) > 0, \\ \mathcal{R}^*(t) < 1 &\iff I'(t) < 0.\end{aligned}$$

Zformulujme a dokažme nejprve pomocné lemma.

Lemma 1 *Je-li $\mathcal{R}^*(t) \geq 1$, pak $[\mathcal{R}^*(t)]' \leq 0$.*

Než se pustíme do důkazu Lemmatu 1, je vhodné najít tvar derivace průběžného reprodukčního čísla. K tomu ale ještě odvodíme následující nerovnost. Snadno nahlédneme, že z (6.6) a z definice funkce g vyplývá

$$\begin{aligned}0 \geq [C(N(t))]' &= [N(t)g(N(t))]' = N'(t)g(N(t)) + N(t)g'(N(t))N'(t) = \\ &= N'(t) [g(N(t)) + N(t)g'(N(t))].\end{aligned}$$

Z (6.4) plyne, že $N'(t) < 0$.² Proto platí

$$0 \leq g(N(t)) + N(t)g'(N(t)) \iff g'(N(t)) \geq -\frac{g(N(t))}{N(t)}. \quad (6.8)$$

Nyní už máme vše potřebné, takže můžeme derivovat

$$[\mathcal{R}^*(t)]' = \left[\frac{S(t)g(N(t))}{\beta} \right]' = \frac{S'(t)g(N(t)) + S(t)g'(N(t))N'(t)}{\beta} = \dots$$

dosazením z (6.2) a (6.4) dostáváme

$$\begin{aligned}\dots &= -\frac{g^2(N(t))S(t)I(t) - \beta S(t)I(t)(1-f)g'(N(t))}{\beta} \leq \\ &\leq -\frac{g(N(t))S(t)I(t)}{\beta} \left[g(N(t)) - \frac{\beta(1-f)}{N(t)} \right],\end{aligned} \quad (6.9)$$

přičemž nerovnost platí díky (6.8). Nyní se pustíme do důkazu Lemmatu 1.

²Z tvaru rovnice (6.4) je jasné, že může nastat i situace, kdy $N'(t) = 0$. Ale jen v případě, když $I(t) = 0$. To je situace, ve které považujeme epidemii za ukončenou a není jí potřeba dále modelovat. Pro naše potřeby tudíž stačí uvažovat situaci, kdy $I(t) > 0$, tudíž $N'(t) < 0$

Důkaz Lemmatu 1: Protože $S(t)$ může být rovno nejvýše $N(t)$ a hodnota $(1 - f) \in \langle 0, 1 \rangle$, platí

$$\frac{(1 - f)S(t)}{N(t)} \leq 1.$$

Z předpokladu $\mathcal{R}^*(t) \geq 1$ tedy plyne

$$\frac{(1 - f)S(t)}{N(t)} \leq \mathcal{R}^*(t) = \frac{g(N(t))S(t)}{\beta}.$$

Vydělíme-li nerovnost $S(t)$, pak dostáváme

$$\frac{1 - f}{N(t)} \leq \frac{g(N(t))}{\beta},$$

což lze upravit na

$$g(N(t)) - \frac{\beta(1 - f)}{N(t)} \geq 0.$$

Toto spolu s (6.9) dává tvrzení lemmatu. \square

Lemma 1 říká, že je-li $\mathcal{R}^*(t) \geq 1$, pak je $\mathcal{R}^*(t)$ nerostoucí. Z (6.9) je ale patrné, že $[\mathcal{R}^*(t)]' = 0$ jen v případech, kdy $S(t) = 0$, $I(t) = 0$, $g(N(t)) = 0$ nebo $f = 1$. Tyto případy nás ale nezajímají, protože buď značí konec modelování choroby nebo nemají biologickou interpretaci nebo se jedná o již analyzovaný model *SIR*. Na $\mathcal{R}^*(t)$ můžeme tedy nahlížet jako na funkci klesající.

Abychom mohli popsat za pomoci $\mathcal{R}^*(t)$ průběh epidemie, je potřeba ještě dokázat následující Lemma.

Lemma 2 *Je-li $\mathcal{R}_0 > 1$, pak existuje $t_0 > 0$ tak, že $\mathcal{R}^*(t_0) = 1$.*

Důkaz³ Lemmatu 2: Důkaz provedeme sporem.

Nechť tedy $\mathcal{R}^*(t) > 1 \forall t \in [0; \infty)$. Rovnici (6.3) lze pomocí definice \mathcal{R}^* převést do tvaru

$$I'(t) = \beta\mathcal{R}^*(t)I(t) - \beta I(t) = \beta I(t) (\mathcal{R}^*(t) - 1) \quad (6.10)$$

³V důkazu používám značení $I(\infty) := \lim_{t \rightarrow \infty} I(t)$.

Vzhledem k předpokladu $\mathcal{R}^*(t) > 1 \forall t \in [0; \infty)$ pak ale $I'(t) > 0 \forall t \in [0; \infty)$.
Tudíž I je rostoucí funkcí času, a proto existuje i její limita pro $t \rightarrow \infty$. Zároveň
ale víme, že $I(t) \geq 0$ a díky (6.1) je $I(t) \leq N(t) \leq N_0 \forall t \in [0; \infty)$, čili $I(t)$ je
omezená. Z omezenosti I a faktu, že I je rostoucí, vyplývá, že

$$I(\infty) \in (0; N_0]. \quad (6.11)$$

Z rovnice (6.2) plyne, že S je nerostoucí funkcí, tudíž existuje limita funkce
 S pro $t \rightarrow \infty$. Protože $S(t) \geq 0 \forall t \in [0; \infty)$, pak musí být

$$S(\infty) \geq 0. \quad (6.12)$$

Z Lemmatu 1 víme, že \mathcal{R}^* je nerostoucí funkce, tedy existuje i její limita a
platí $\mathcal{R}^*(\infty) \in [1; +\infty)$,
neboť $\mathcal{R}^*(t) > 1 \forall t \in [0; \infty)$.

Uvažujme dva případy:

1. $\mathcal{R}^*(\infty) \in (1; +\infty)$.

Z (6.10) máme

$$I'(\infty) = \beta \underbrace{I(\infty)}_{\in(0; N_0)} \underbrace{(\mathcal{R}^*(\infty) - 1)}_{\in(1; +\infty)} > 0.$$

Existují tedy $\epsilon > 0$ a $t_1 > 0$ tak, že $\forall t \geq t_1$ je $I'(t) \geq \epsilon$. To lze ekvivalentně
přepsat jako $I(t) - I(t_1) \geq \epsilon(t - t_1)$. Po úpravě máme $I(t) \geq I(t_1) + \epsilon(t - t_1)$.
Pro $t \rightarrow \infty$ tudíž dostáváme $I(\infty) = \infty$, což je spor s (6.11).

2. $\mathcal{R}^*(\infty) = 1$.

Rovnici (6.2) upravíme pomocí definice \mathcal{R}^* do tvaru

$$S'(t) = -\beta \mathcal{R}^*(t) I(t).$$

Odtud pak

$$S'(\infty) = -\beta \underbrace{\mathcal{R}^*(\infty)}_{=1} \underbrace{I(\infty)}_{\in(0; +\infty)} < 0.$$

Podobně jako v předchozím případě tedy existují $\delta > 0$ a $t_2 > 0$ tak, že $\forall t \geq t_2$ je $S'(t) \leq -\delta$. To je ekvivalentní s $S(t) - S(t_2) \leq -\delta(t - t_2)$. Tedy pro $t \rightarrow \infty$ dostáváme $S(\infty) = -\infty$, což je spor s (6.12).

Předpoklad, že $\mathcal{R}^*(t) > 1 \forall t \in [0; \infty)$ je tedy chybný. Musí tudíž nastat okamžik t_0 , kdy $\mathcal{R}^*(t_0) = 1$. □

Co tedy můžeme říci za pomoci těchto dvou lemmat o průběhu epidemie? Uvažujme $\mathcal{R}_0 > 1$, což značí vypuknutí epidemie. Jelikož ale $\mathcal{R}^*(t)$ je klesající funkcí alespoň dokud je epidemie na vzestupu, tj. dokud je $\mathcal{R}^*(t) > 1$, pak $\mathcal{R}^*(t)$ je stále menší a menší, až klesne v čase t_0 na hodnotu jedna. Nad tuto hodnotu již nevystoupá, neboť jsme dokázali, že pro $\mathcal{R}^*(t) = 1$ je $[\mathcal{R}^*(t)]' < 0$. Epidemie tedy od tohoto okamžiku (pro $t > t_0$) ustupuje.

Závěr

V první motivační kapitole, zabývající se stručnou historií epidemických modelů, se čtenář seznámil s některými významnými osobnostmi, které stály u zrodu epidemiologických modelů, a jejich přínosem.

Druhá kapitola popisuje samotný model *SIR*. Jsou zde uvedeny základní hypotézy a vyvození modelu z nich. Dále je v této kapitole odvozeno tzv. *základní reprodukční číslo*, které charakterizuje uvažovanou nemoc. Ukazuje se, že je-li tato charakteristika větší než jedna, epidemie propukne, naopak je-li menší, nemoc rychle odezní, aniž by se stačila rozšířit napříč populací. Na konci kapitoly ještě dokazují, že hodnota základního reprodukčního čísla je přímo úměrná závažnosti nemoci.

Ve třetí kapitole je model *SIR* zjednodušen na model *SI* a takto zjednodušený model analyzován. Odvozují zde fázový portrét systému a nacházejí i přesné řešení. Čtenář zde může porovnat tyto dva ekvivalentní přístupy k analýze modelu.

Ve čtvrté kapitole se v modelu *SI* připouští i uzdravení infikovaných jedinců, ale bez získání imunity vůči nemoci. Tento jev je označen jako zpětná vazba ze skupiny *I* do kategorie *S*. Ukazuje se, že v závislosti na parametrech modelu mohou nastat dva možné výsledky. Je-li $N \leq \beta/\alpha$, pak epidemie nepropukne a nemoc postupně odeznívá. Je-li ale $N > \beta/\alpha$, pak se nemoc v populaci rozšíří a počet infikovaných jedinců roste. Na rozdíl od modelu *SIR* ale nedosáhne kategorie svého maxima v konkrétním čase, ale limitně se blíží k hodnotě $N - \beta/\alpha$.

V páté kapitole je popsán model *SEIR*, což je varianta modelu *SIR*, která nezanedbává inkubační dobu nemoci. První varianta modelu uvažuje možnost přenosu

nemoci pouze kategorií I . Ukazuje se, že tento model má podobné chování jako základní model SIR , proto se jím podrobněji nezabývám. Druhý model připouští nakažlivost již v inkubační době nemoci. U tohoto modelu odvozují základní reprodukční číslo. Literatura tuto problematiku příliš nerozebírá, pouze uvádí výsledný tvar základního reprodukčního čísla modelu $SEIR$, tudíž jsem jeho odvození musela provést. Z postupu při odvození vyplývá, že epidemie s jistotou propukne, je-li hodnota základního reprodukčního čísla větší než dva.

Poslední kapitola se vrací k modelu SIR a jsou zde zobecněny jeho předpoklady, zejména hypotéza zabývající se kontakty nakažených jedinců se zdravými. Je zde zavedena obecná setkávací funkce $C(N)$, která udává s kolika osobami se za jednotku času setká průměrný jedinec. U obecného modelu je kromě základního reprodukčního čísla odvozeno ještě tzv. průběžné reprodukční číslo, které v daném okamžiku ukazuje, zda infikovaných osob přibývá nebo ubývá.

Kromě zde uvedených variant modelu existují i další, například můžeme do modelů zahrnout demografický efekt (tzn. bereme v úvahu nově narozené jedince nebo a jedince, kteří zemřou i z jiných příčin než je modelovaná choroba) nebo model SIR s pulzní vakcinací, kdy v určitých časových úsecích výrazně snížíme počet infikovaných jedinců. V této mé práci jsem ale raději věnovala větší prostor pro odvození jednotlivých vztahů a porozumění základním principům. Úloze s pulzní vakcinací, případně ještě jiným variantám modelu SIR , či jiným epidemiologickým modelům bych se ráda věnovala v diplomové práci na navazujícím studiu.

Při psaní bakalářské práce jsem využívala zejména anglicky psané zdroje, což byla pro mě přínosná zkušenost. Kromě práce s anglickou literaturou jsem si při tvorbě ilustračních obrázků procvičila práci s Matlabem. Aby bylo možné dát práci adekvátní grafickou podobu, naučila jsem se také alespoň základní úpravě dokumentů v \TeX u, což osobně vnímám do budoucna jako velký přínos.

Literatura

- [1] Brauer, F., van den Driessche, P., Wu, J.: *Mathematical Epidemiology*. Springer, 2008.
- [2] Brauer, F., Castillo-Chavez, C.: *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology (Second Edition)*. Springer, 2012.
- [3] Holčík, J., Fojt, O.: *Modelování biologických systémů (vybrané kapitoly)*. Vysoké učení technické, Brno, 2001.
- [4] Heesterbeek, H.: *The law of mass-action: a historical perspective*. In: Ecological paradigms lost: routes of theory change. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2005, s.81–105.
- [5] Dietz, K., Heesterbeek, J. A. P.: *Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited*. *Mathematical biosciences* **180** (2001) s.1–21.
- [6] Rachůnková, I., Fišer, J.: *Dynamické systémy 1*. VUP, Olomouc, 2014.