



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

# EPIDEMIOLOGICKÉ MODELOVÁNÍ ŠÍŘENÍ NEMOCI COVID-19

EPIDEMIOLOGICAL MODELING OF COVID-19

## BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

## AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Klára Motlíčková

## VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Mézl, Ph.D.

BRNO 2022

# Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Klára Motlíčková

**ID:** 221524

**Ročník:** 3

**Akademický rok:** 2021/22

**NÁZEV TÉMATU:**

## Epidemiologické modelování šíření nemoci Covid-19

### POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Prostudujte problematiku epidemiologických modelů a proveďte rešerši základních i pokročilých modelů. 2) Proveďte rešerši využití epidemiologických modelů při retrospektivní analýze epidemických dat pro onemocnění Covid-19. 3) Proveďte simulaci základních epidemiologických modelů a jejich srovnání v kontextu šíření nemoci Covid-19. 4) Na dostupných datech proveďte odhad parametrů zvoleného epidemiologického modelu. 5) Modelujte základní vliv protiepidemických opatření a snažte se jej interpretovat v dostupných datech. 6) Proveďte diskuzi získaných výsledků. Zaměřte se na věrohodnost modelů pro různé průběhy epidemií a jejich vzájemné srovnání.

### DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] HE, Shaobo, Yuexi PENG a Kehui SUN. SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics. Nonlinear Dynamics. DOI: 10.1007/s11071-020-05743-y. ISSN 0924-090X.

[2] ALAMO, Teodoro, Daniel REINA, Martina MAMMARELLA a Alberto ABELLA. Covid-19: Open-Data Resources for Monitoring, Modeling, and Forecasting the Epidemic. Electronics. 2020, 9(5). DOI: 10.3390/electronics9050827. ISSN 2079-9292.

**Termín zadání:** 7.2.2022

**Termín odevzdání:** 27.5.2022

**Vedoucí práce:** Ing. Martin Mézl, Ph.D.

**doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

### UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce se zabývá matematickým kompartmentovým modelováním pandemie COVID-19. Jsou zde přiblíženy základní epidemiologické modely a uvedeno šest studií, které se zabývají chováním viru SARS-CoV-2 za různých podmínek. Na modelu SIR je proveden odhad parametrů, výpočetně pro první a čtvrtou vlnu epidemie, dále pomocí algoritmu v prostředí MATLAB provedena optimalizace pro všechny vlny epidemie v ČR a také pro čtvrtou vlnu epidemie na modelu SEIR. Pro model SIR je také modelován vliv protiepidemických opatření.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Epidemiologie, COVID-19, SIR model, reprodukční číslo, optimalizace, simulace

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis deals with mathematical compartment modeling of the COVID-19 pandemic. The basic epidemiological models are presented and six studies that deal with the behavior of the SARS-CoV-2 virus under different conditions are presented. On the SIR model are estimated parameters for first and fourth wave of the epidemic, using algorithm in MATLAB is made optimalization for all the waves of epidemic in the Czech Republic and also for the fourth wave on the SEIR model. The impact of antiepidemic measures is modelled on the SIR model.

## **KEYWORDS**

Epidemiology, COVID-19, SIR model, reproduction number, optimalization, simulation

MOTLÍČKOVÁ, Klára. *Epidemiologické modelování šíření nemoci Covid-19*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2022, 72 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: Ing. Martin Mézl, Ph.D.

## Prohlášení autora o původnosti díla

<b>Jméno a příjmení autora:</b>	Klára Motlíčková
<b>VUT ID autora:</b>	221524
<b>Typ práce:</b>	Bakalářská práce
<b>Akademický rok:</b>	2021/22
<b>Téma závěrečné práce:</b>	Epidemiologické modelování šíření nemoci Covid-19

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno .....

.....

podpis autorky\*

---

\*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

## PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Martinu Mězlovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, trpělivost a věcné připomínky.

# Obsah

<b>Úvod</b>	<b>11</b>
<b>1 Epidemiologické modely</b>	<b>12</b>
1.1 Model SIR . . . . .	12
1.2 Model SI . . . . .	14
1.3 Model SIS . . . . .	16
1.4 Model SEIR . . . . .	17
<b>2 Modely nemoci COVID-19</b>	<b>19</b>
2.1 Nemoc COVID-19 . . . . .	19
2.2 Model SIDARTHE . . . . .	19
2.3 Epidemiologický model nehomogenního prostorového šíření COVID-19 a dalších nemocí . . . . .	25
2.4 Modelování pandemie COVID-19 - základ a přehled matematické epidemiologie . . . . .	37
2.5 Další modely . . . . .	42
2.5.1 Modifikovaný model SIRD pro severní a jižní státy Indie . . . . .	42
2.5.2 Dynamika epidemie COVID-19 za využití modelu SEIR . . . . .	45
2.5.3 Epidemický model SIPHERD a jeho aplikace pro Indii . . . . .	48
<b>3 Simulace modelů v prostředí Simulink</b>	<b>51</b>
<b>4 Simulace základního epidemiologického modelu SIR</b>	<b>55</b>
4.1 Šíření nemoci COVID-19 v České republice . . . . .	55
4.2 Odhad parametrů modelu SIR - teoretický výpočet . . . . .	55
4.3 Odhad parametrů v prostředí MATLAB . . . . .	60
4.4 Vliv protiepidemických opatření . . . . .	63
<b>Závěr</b>	<b>67</b>
<b>Literatura</b>	<b>69</b>
<b>5 Elektronická příloha</b>	<b>72</b>

# Seznam obrázků

1.1	Graf modelu SIR . . . . .	13
1.2	Blokové schéma modelu SIR . . . . .	14
1.3	Blokové schéma modelu SI . . . . .	15
1.4	Vývoj dle SI . . . . .	15
1.5	Vývoj dle SIS . . . . .	16
1.6	Blokové schéma modelu SIS . . . . .	17
1.7	Vývoj dle SEIR . . . . .	18
1.8	Blokové schéma modelu SEIR . . . . .	18
2.1	Diagram SIDARTHE . . . . .	20
2.2	Vývoj epidemie dle modelu SIDARTHE . . . . .	23
2.3	Efekt lockdownu na modelu SIDARTHE . . . . .	24
2.4	Efekt testování u modelu SIDARTHE . . . . .	24
2.5	Vývoj epidemie s prostorově jednotnými proměnnými . . . . .	30
2.6	Vývoj epidemie v případě, kde je subpopulace B nenulová . . . . .	31
2.7	Vývoj epidemie s nejednotnou hustotou obyvatel . . . . .	31
2.8	Vývoj epidemie s nestejnými počátečními podmínkami . . . . .	32
2.9	Šíření infekce z více center ve městě . . . . .	33
2.10	Šíření infekce z center mimo město . . . . .	34
2.11	Situace bez pásové karantény . . . . .	35
2.12	Situace s pásovou karanténou . . . . .	36
2.13	Situace s oblastní karanténou . . . . .	36
2.14	Fenomén zpětné bifurkace . . . . .	38
2.15	Evoluce denních přírůstků Q, H, C a D . . . . .	41
2.16	Vývoj epidemie COVID-19 ve státě Kerala . . . . .	44
2.17	Časový vývoj epidemie - model SEIR . . . . .	46
2.18	Časový vývoj epidemie - maticový model SEIR . . . . .	46
2.19	Model SEIR s převzatými parametry . . . . .	47
2.20	Maticový model SEIR s převzatými parametry . . . . .	48
2.21	Porovnání modelu SIPHERD s opatřeními a bez nich . . . . .	49
2.22	Model SIPHERD s vlivem testování . . . . .	50
3.1	Model SIR v prostředí Simulink . . . . .	51
3.2	Model SEIR v prostředí Simulink . . . . .	52
3.3	Průběh modelu SIDARTHE v prostředí Simulink . . . . .	52
3.4	Model SIDARTHE v prostředí Simulink . . . . .	54
4.1	Průběh epidemie COVID-19 v ČR . . . . .	56
4.2	Epidemie v ČR s trvajícím infekcí 7 dní . . . . .	57
4.3	Epidemie v ČR s trvajícím infekcí 14 dní . . . . .	58



4.4	Vývoj epidemiologické situace v ČR dle skutečných dat . . . . .	59
4.5	Simulace 4. vlny epidemie v ČR . . . . .	59
4.6	3. vlna epidemie v ČR před optimalizací . . . . .	61
4.7	3. vlna epidemie v ČR po optimalizaci . . . . .	62
4.8	Vývoj optimalizovaných parametrů . . . . .	62
4.9	Vývoj optimalizovaných modelů SIR, SEIR a skutečných hodnot . . .	64
4.10	Optimalizovaný model SIR pro 2. vlnu epidemie a skutečná data . . .	65
4.11	Vliv protiepidemických opatření na epidemii COVID-19 . . . . .	66

# Seznam tabulek

2.1	Přehled koeficientu $R^2$ pro model SIRD . . . . .	43
4.1	Přehled optimalizovaných parametrů . . . . .	60
4.2	Optimalizované parametry SIR vs. SEIR . . . . .	63

# Úvod

Nemoc COVID-19, způsobená koronavirem SARS-CoV-2, již od prosince roku 2019 sužuje celý svět. Týká se jak vyspělých, tak rozvojových zemí, bez ohledu na stav zdravotnických systémů. Jedná se o akutní respirační onemocnění a ve vážných případech může skončit smrtí. Pandemie ochromuje zdravotnický systém, kdy se plánované operace odkládají z důvodu nedostatku lůžek či personálu nemocnic, ale dotýká se také sociálního života všech lidí, neboť z důvodu zaváděných opatření v rámci boje s nemocí se často uzavírají školy, restaurace nebo obchody. To má negativní dopad i na ekonomiku a světové hospodářství, mnoho lidí je nuceno pracovat z domu a z vlastních zdrojů si opatřovat ochranné pomůcky, jako respirátory či desinfekce. K zamezení šíření nemoci mají přispívat i vakcíny, které od začátku pandemie vyvíjelo již několik společností, ale kvůli neustále nově vznikajícím mutacím nemusí být vakcíny účinné.

Smyslem této práce je podat základní přehled matematických epidemiologických modelů, které se často využívají pro simulování průběhů různých onemocnění, v tomto případě tedy COVID-19. V minulosti byly tyto modely využity například při modelování infekčních nemocí jako chřipka, spalničky, tuberkulóza či černý kašel. Do modelů vstupují různé skupiny jedinců, například skupina S, která nemoc neprodělala, část jedinců infikovaných I, kteří mohou nemocí nakazit ostatní, nebo část populace, které nemoc již prodělala R. Použití jednotlivých modelů se také může lišit pro studovanou infekci, jiný bude například pro nemoc, kterou se jedinec nakazí pouze jednou a vytvoří si imunitu a pro nemoc, kde se jedinec může nakazit opakovaně.

V první kapitole budou tyto základní epidemiologické modely shrnuty do stručného přehledu, průběh každého modelu bude odsimulován v prostředí Simulink programu MATLAB. Ve druhé kapitole pak bude představeno několik studií od vědců z celého světa se zaměřením na nemoc COVID-19, z čehož každá studie přistupuje k probíhající pandemii jiným způsobem. Ve třetí kapitole bude stručně nastíněno prostředí Simulink a uvedeny schémata v tomto prostředí pro tři různé modely. Ve čtvrté kapitole bude proveden odhad parametrů modelu SIR na základě dostupných dat pomocí teoretického výpočtu a následně pomocí algoritmu v programu MATLAB. V prostředí Simulink pak bude odsimulován vliv protiepidemických opatření.

# 1 Epidemiologické modely

Epidemiologické modely slouží jako nástroje, které nám pomáhají sledovat průběh infekčních chorob a odhalit příčiny jejich vzniku. Také díky nim můžeme odhadnout další vývoj šíření nemoci a délku trvání epidemie. Jednotlivé modely se skládají z různých kompartmentů<sup>1</sup>, neboli skupin jednotlivců podle různých charakteristik [8].

## 1.1 Model SIR

Model SIR je jedním ze základních epidemiologických modelů. Populaci můžeme rozdělit do tří skupin, mezi nimiž jedinci chronologicky přechází [11]:

- S (angl. Susceptible), jsou jedinci náchylní k tomu, aby se stali nakaženými, tedy dosud zdraví, nemocí ohrožení jedinci.
- I (angl. Infective), jsou nakažení jedinci, kteří mohou nakazit někoho jiného, tedy přenašeči sledované nemoci.
- R (angl. Removed), jsou jedinci, kteří nemoc již prodělali a nemohou se tedy nakazit. Řadíme sem jak jedince zemřelé, tak jedince vyléčené, kteří si vytvořili protilátky.

Model vychází z těchto předpokladů [8]:

- Inkubační doba je zanedbatelná.
- Nárůst infikovaných jedinců je úměrný počtu ohrožených a infikovaných jedinců, tj.  $rS(t)I(t)$ , kde  $r > 0$  je konstantou úměrnosti. Ohrožených osob stejnou rychlostí ubývá.
- Všichni jedinci mají stejnou pravděpodobnost se nakazit, nebo infekci šířit. Všichni jedinci jsou rovnoměrně v kontaktu s ostatními.
- Součet jedinců všech tří skupin je roven celkovému počtu jedinců v populaci a je konstantní.
- Zanedbáváme porodnost i úmrtnost v jiném důsledku než sledované nemoci.
- Rychlost s jakou ubývá infikovaných jedinců je úměrná počtu infikovaných osob, tj.  $aI(t)$ .
- Populace je velká natolik, že lze vyvolané změny považovat za spojité.

Model je definovaný třemi diferenciálními rovnicemi popisujícími dynamiku jednotlivých dílčích kategorií. Rovnice se nazývají Kermackův-McKendrickův model šíření epidemie:

$$S'(t) = -rS(t)I(t) \tag{1.1}$$

$$I'(t) = rS(t) - aI(t) \tag{1.2}$$

---

<sup>1</sup>Nazývají se jako kompartmentové, ale od klasických se mohou lišit matematickým popisem

$$R'(t) = aI(t). \quad (1.3)$$

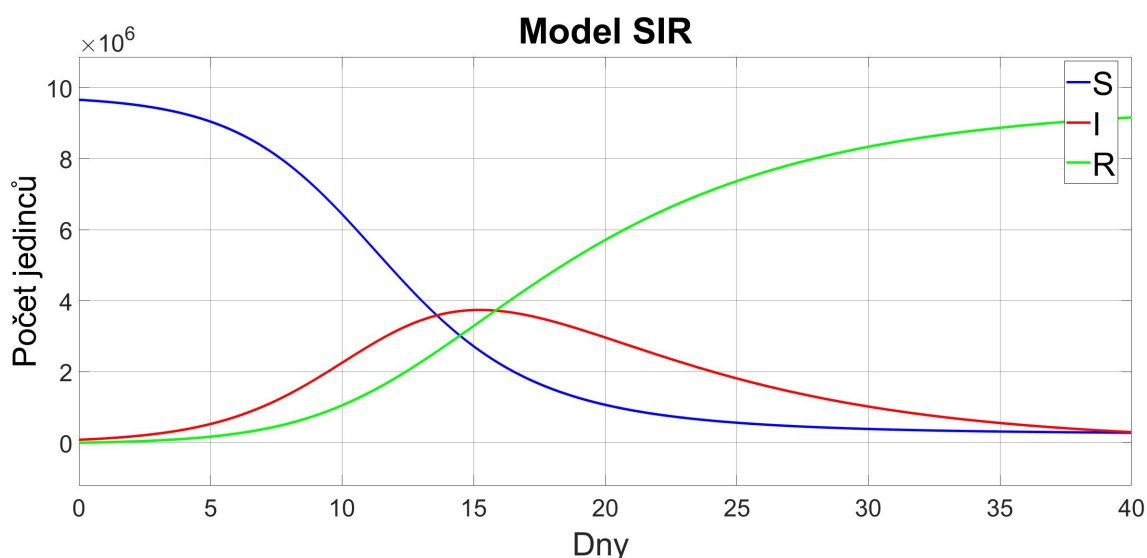
Aby byl popis spojitého systému diferenciálními rovnicemi kompletní, musí být zadané počáteční podmínky, které vyjadřují počet jedinců na začátku simulace:

$$S(0) = S_0 > 0 \quad (1.4)$$

$$I(0) = I_0 > 0 \quad (1.5)$$

$$R(0) = R_0 = 0, \quad (1.6)$$

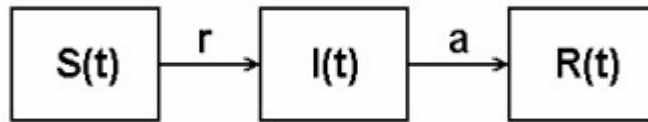
kde  $r > 0$  je rychlost šíření infekce (pravděpodobnost nákazy při interakci) a  $a > 0$  je rychlost léčení, tedy pohyb z kategorie I do kategorie R. Parametr  $r$  je ovlivněn intenzitou kontaktu, způsobu přenosu infekce a prostorem, parametr  $a$  je převrácená hodnota doby trvání nemoci. Oba parametry jsou vždy větší než nula [8].



Obr. 1.1: Graf modelu SIR

Vývoj nemoci dle modelu SIR je vyobrazen na obrázku 1.1, blokové schéma tohoto modelu je znázorněno na obrázku 1.2.

Kermackův-McKendrickův model je základním zjednodušeným prostředkem analýzy dynamiky šíření infekčních chorob, který ale nezohledňuje některé základní skutečnosti spojené s existencí a funkcí jakékoliv společnosti, jako například porodnost nebo úmrtnost, přesto tato analýza dokáže zodpovědět zásadní otázky o šíření a průběhu infekčních chorob [8].



Obr. 1.2: Blokové schéma modelu SIR, převzato z [8]

## 1.2 Model SI

U tohoto modelu se pro zpracování vynechává skupina R, což znamená, že se nevytváří imunita, nemoc není ani smrtelná a ani vyléčitelná. Tento model lze popsat soustavou rovnic:

$$S'(t) = -rS(t)I(t) \quad (1.7)$$

$$I'(t) = rS(t) - aI(t). \quad (1.8)$$

Počáteční podmínky jsou zadané jako:

$$S(0) = S_0 > 0 \quad (1.9)$$

$$I(0) = I_0 > 0. \quad (1.10)$$

Vzhledem k tomu, že je populace autonomní, musí platit, že:

$$S(t) + I(t) = S_0 + I_0 = N = konst. \quad (1.11)$$

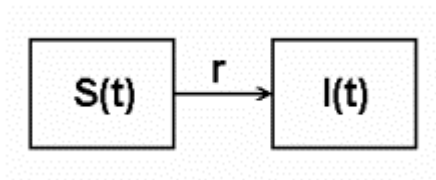
Po dosazení do rovnice 1.7 dostaneme nelineární diferenciální rovnici 1. řádu [8]

$$S'(t) = -rS(N - S). \quad (1.12)$$

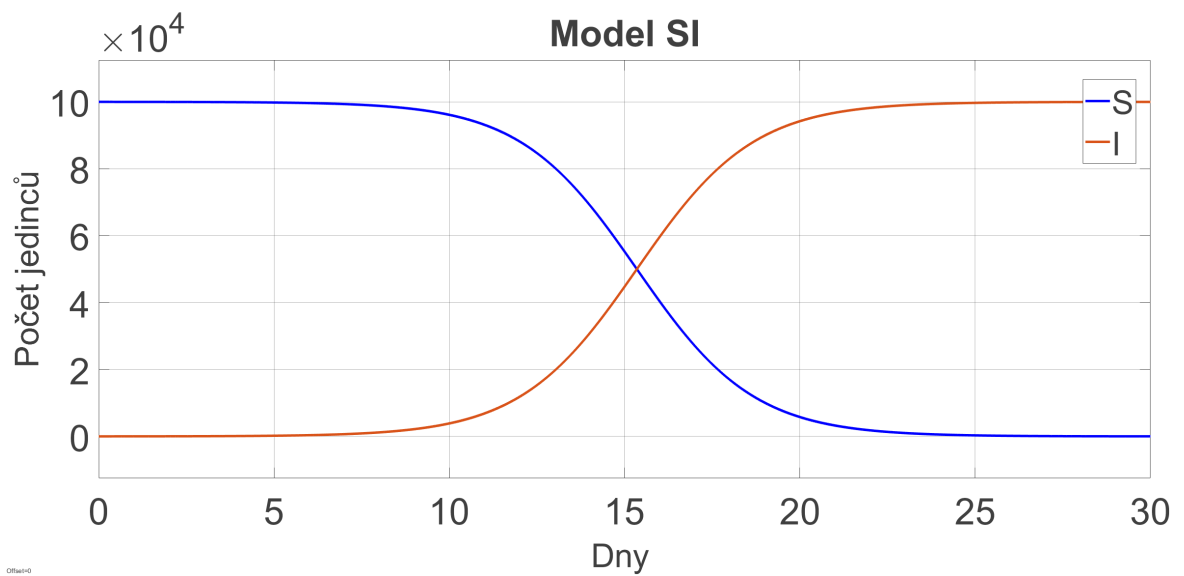
Počet infikovaných narůstá nejdříve exponenciálně, se snižováním počtu zdravých jedinců se ale rychlost nárůstu infikovaných snižuje. Růst však pokračuje do té doby, dokud neplatí  $I = N$ . Tzv. epidemická křivka, což je růst počtu infikovaných  $dI/dt$  [11], je symetrická unimodální křivka s maximem pro

$$t_{max} = \frac{1}{rN} \ln\left(\frac{N - I_0}{I_0}\right). \quad (1.13)$$

Blokové schéma je znázorněno na obrázku 1.3. Vývoj onemocnění podle spojitého modelu SI je pak vyobrazen na obrázku 1.4.



Obr. 1.3: Blokové schéma modelu SI, převzato z [8]



Obr. 1.4: Vývoj dle SI

### 1.3 Model SIS

Tento model se využívá pro nemoci, u kterých se nevytváří imunita, jako například rýma, syfilis, kapavka a jiné. V modelu tedy vzniká stav, kdy nemoc není smrtelná, ale její prodělání nevytvoří imunitu. V podstatě do modelu SI zavádíme zpětnou vazbu, kdy se z nemocného jedince může stát opět zdravý. Model určujeme rovnicemi:

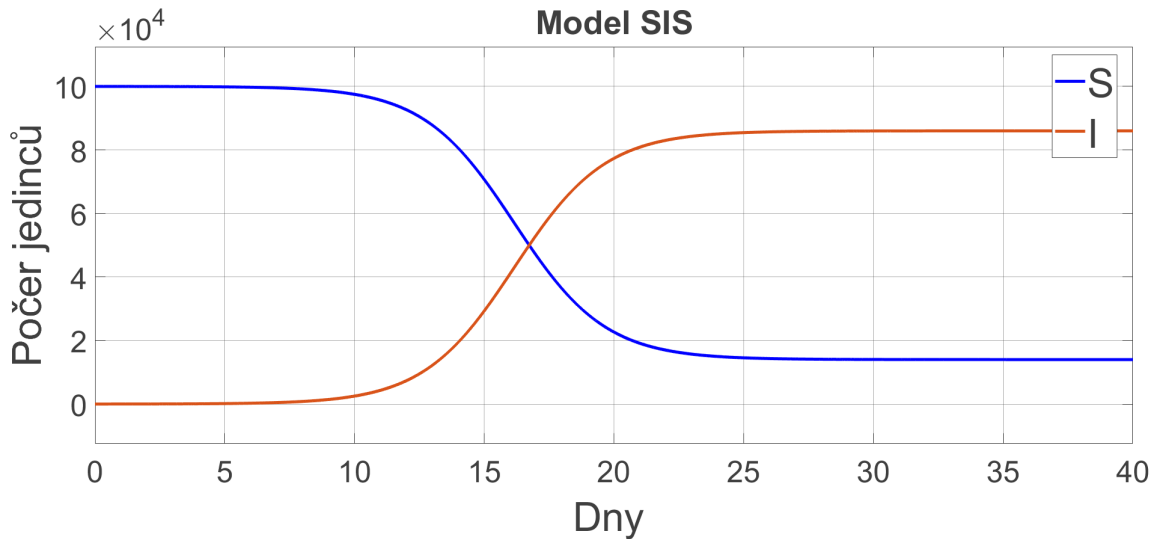
$$S'(t) = -rS(t)I(t) + aI(t) \quad (1.14)$$

$$I'(t) = rS(t)I(t) - aI(t). \quad (1.15)$$

Význam parametrů  $r$  a  $a$  je stejný jako u rovnic, které definují model SIR. Počáteční podmínky jsou opět určeny jako [8]:

$$S(0) = S_0 > 0 \quad (1.16)$$

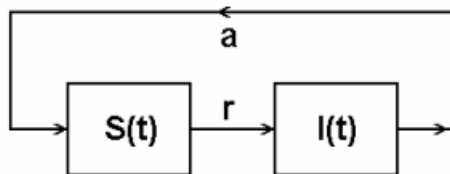
$$I(0) = I_0 > 0 \quad (1.17)$$



Obr. 1.5: Vývoj dle SIS

Celkovou populaci  $N$  dostaneme sečtením  $S$  a  $I$  skupin [8]. Vývoj dle modelu SIS je znázorněn na obrázku 1.5, blokové schéma na obrázku 1.6.





Obr. 1.6: Blokové schéma modelu SIS, převzato z [8]

## 1.4 Model SEIR

Dosud zmíněné modely nezahrnovaly inkubační dobu, tedy dobu kdy je sice jedinec nakažený, ale nemůže zatím šířit nemoc v populaci. Pokud nechceme aby nastalo nebezpečí vzniku oscilací v řešení diferenciálních rovnic, v případě že bychom do modelu SIR zahrnuly časové zpoždění, je možné zavést do modelu další skupinu, která označuje infikované jedince bez projevů nemoci a kteří nejsou schopni někoho nakažit. Takovou skupinu budeme označovat písmenem E, angl. Exposed, tedy vystavení nemoci. Do této skupiny spadají jedinci od prvního kontaktu s někým nakaženým až do doby, kdy u nich nemoc propukne [11].

Model zahrnuje také vliv porodnosti, který vstupuje do kompartmentu S a označuje se parametrem  $b$  a dále přirozená úmrtnost, která vystupuje ze všech bloků a označuje se parametrem  $d$ . Někdy se model využívá bez vlivu porodnosti a úmrtnosti. Stavové rovnice pro tento model jsou:

$$S'(t) = bN - (rI(t) + d)S(t); \quad (1.18)$$

$$E'(t) = rS(t)I(t) - (g + d)E(t) \quad (1.19)$$

$$I'(t) = gE(t) - (a + d)I(t) \quad (1.20)$$

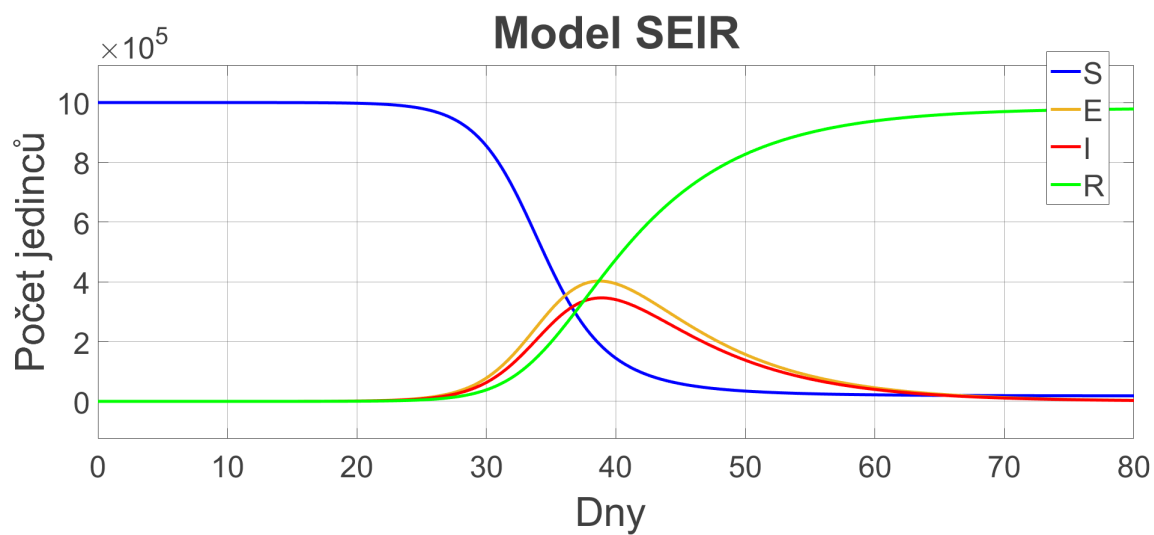
$$R'(t) = aI(t) - dR(t), \quad (1.21)$$

kde platí, že parametry  $b, r, d, g, a > 0$ . Parametr  $g$  je převrácená hodnota inkubační doby a parametr  $a$  je převrácená hodnota průměrné doby trvání choroby, parametr  $r$  je rychlost šíření nemoci. Všechny uvedené parametry lze považovat za konstantní a časově závislé [8].

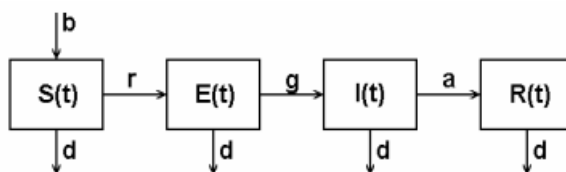
Opět zde musí platit autonomie populace, tedy:

$$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = S(0) + I(0) = N = konst. \quad (1.22)$$

Vývoj dle tohoto modelu je znázorněn na obrázku 1.7, blokové schéma na obrázku 1.8.



Obr. 1.7: Vývoj dle SEIR



Obr. 1.8: Blokové schéma modelu SEIR, převzato z [8]

## 2 Modely nemoci COVID-19

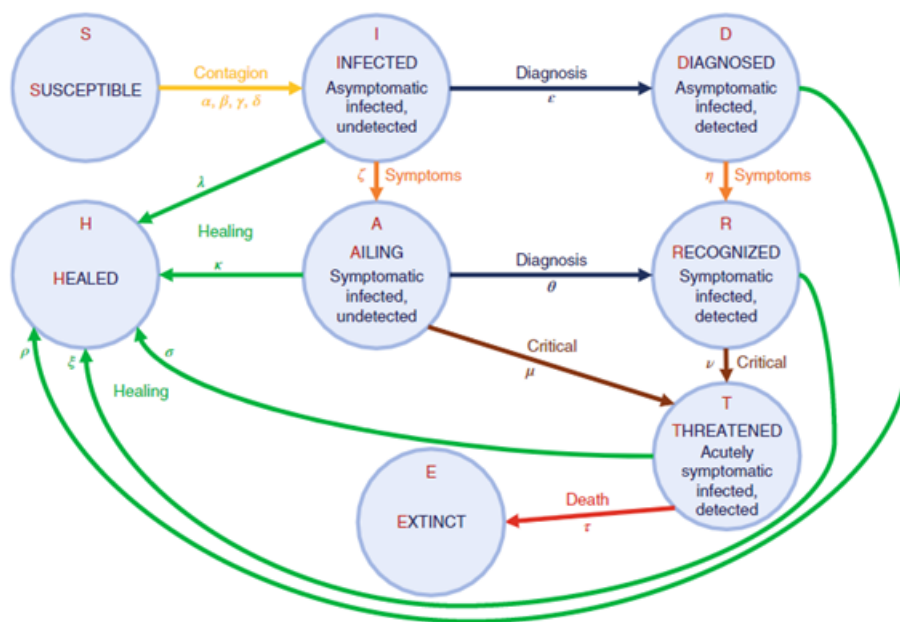
### 2.1 Nemoc COVID-19

Nemoc COVID-19 je infekční onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2. První případ onemocnění COVID-19 byl zaznamenán v prosinci 2019, vir může pocházet například ze zvířete a zmutoval tak, aby mohl způsobit onemocnění i u lidí. Výzkum stále pokračuje a další studie mohou teprve odhalit, jak a proč koronavirus vznikl. Po vystavení koronaviru se u lidí objeví příznaky nákazy během dvou až 14 dní. Osoba infikovaná koronavirem je pro ostatní nakažlivá dva až tři dny před projevením symptomů a zůstává nakažlivá po dobu dalších několika dní, v závislosti na imunitním systému a závažnosti onemocnění. Již existují vakcíny k prevenci infekce SARS-CoV-2, koronaviru, který způsobuje nemoc COVID-19, dosud však není prokázáno, jak vakcíny ovlivňují schopnost člověka přenášet vir, proto by všichni jedinci měli pokračovat v dodržování preventivních opatření, jako je nošení roušek, hygiena rukou a fyzický odstup [22].

### 2.2 Model SIDARTHE

Itálie byla nemocí COVID-19 značně zasažena, proto v dubnu roku 2020 publikovali vědci z Itálie Model epidemie COVID-19 a implementace celopopulačních intervencí v Itálii [6], konkrétně vědci Giulia Giordano, Franco Blanchini, Raffaele Bruno, Patrizio Colaneri, Alessandro Di Filippo, Angela Di Matteo a Marta Colaneri. 21. února roku 2020 byl potvrzen první infikovaný v Itálii, spousta dalších případů, které byli epidemiologicky spojeny s prvním nakaženým, bylo podezřelých. O den později bylo 11 vesnic zařazeno do tzv. ‚červené zóny‘, kvůli rychlému šíření nákazy. Díky strategii sledovat každý kontakt nakaženého bylo z 691 461 vzorků odebraných z nosohltanu ke dni 5. dubna 2020 potvrzeno 128 948 pozitivních případů a z toho 91 246 aktivních k tomuto datu. Výše zmínění odborníci v rámci ukončení boje s nákazou představili model SIDARTHE, který zahrnuje 8 stádií infekce a to konkrétně:

- S (angl. Susceptible), tedy jedinci, kteří jsou zdraví, ale náchylní k tomu stát se nakaženými.
- I (angl. Infected), což jsou jedinci již infikovaní a mohou nemoc přenášet, jsou bez příznaků a nebyli detekováni.
- D (angl. Diagnosed), jsou nakažení jedinci bez příznaků, ale již byli detekováni.
- A (angl. Ailing), neboli nakažení jedinci s příznaky nemoci, ale nedetekováni.
- R (angl. Recognized), tedy jedinci, kteří jsou nakažení a mají příznaky a zároveň již byli detekováni.



Obr. 2.1: Diagram SIDARTHE, převzato z [6]

- T (angl. Threatened), což jsou jedinci s život ohrožujícími příznaky a zároveň již detekováni.
- H (angl. Healed), neboli uzdravení jedinci.
- E (angl. Extinct), tedy jedinci, kteří na nákazu zemřeli.

Tento model tedy jasně rozlišuje, zda nákaza u jedince odhalena byla či nebyla a zda jsou jejich symptomy vážné a život ohrožující. Pokud byla infekce odhalena, může se jedinec izolovat a nešíří nemoc dále. Výsledky tohoto modelu dokazují, že k ukončení epidemie COVID-19 je nutné zavést restriktivní opatření v podobě omezení pohybu osob a také realizovat rozsáhlé testování a trasování kontaktů nakažených jedinců. Model rozšiřuje základní epidemiologický model SIR, který byl zpracován při pandemii SARS. SIDARTHE lze graficky vyobrazit způsobem znázorněným na obrázku 2.1.

Pro zpracování modelu použili data od 20. února 2020, tedy dne, kdy byl potvrzen první nakažený v Itálii, do 5. dubna 2020, tedy 46. dne epidemie. Model ukazuje, jak restriktce ovlivnily vývoj epidemie. V modelu se zároveň nepočítá s tím, že by se již uzdravený jedinec mohl stát opět nakaženým. Parametry modelu byly aktualizovány dle vývoje situace v Itálii, tedy tak, aby odrážely postupně zaváděné omezení a restriktce. V den 1 bylo reprodukční číslo  $R_0 = 2,38$ , díky čemuž se nemoc velmi rychle rozšířila, čtvrtý den bylo reprodukční číslo  $R_0 = 1,66$  a to vlivem zavedení opatření jako omezení sociálního kontaktu, informovanost o epidemii, zpřísněné hygienické podmínky nebo například plošné uzavření škol. V den 12 již téměř

nebyli detekováni asymptomatictí jedinci a testování se provádělo pouze u jedinců se symptomy, reprodukční číslo bylo  $R_0 = 1,80$ . V den 22 byl oznámen celostátní lockdown, tedy zákaz pohybu, ale nezačal platit ve stejné datum a tak kvůli zvýšenému pohybu osob ze severu na jih bylo reprodukční číslo  $R_0 = 1,60$ . Den 28, kdy již lockdown platil a byl striktně dodržován, bylo reprodukční číslo  $R_0 = 0,99$ , poprvé od vypuknutí epidemie pod 1. V den 38 bylo reprodukční číslo  $R_0 = 0,85$  a to díky rozsáhlé kampani testování, která odhalila více jedinců se středně závažnými symptomy.

Model SIDARTHE lze popsat osmi diferenciálními rovnicemi, které popisují vývoj populace v každé fázi časového průběhu:

$$\dot{S}(t) = -S(t)(\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) \quad (2.1)$$

$$\dot{I}(t) = S(t)(\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - (\epsilon + \zeta + \lambda)I(t) \quad (2.2)$$

$$\dot{D}(t) = \epsilon I(t) - (\eta + \rho)D(t) \quad (2.3)$$

$$\dot{A}(t) = \zeta I(t) - (\theta + \mu + \kappa)A(t) \quad (2.4)$$

$$\dot{R}(t) = \eta D(t) + \theta A(t) - (\nu + \xi)R(t) \quad (2.5)$$

$$\dot{T}(t) = \mu A(t) + \nu R(t) - (\sigma + \tau)T(t) \quad (2.6)$$

$$\dot{H}(t) = \lambda I(t) + \rho D(t) + \kappa A(t) + \xi R(t) + \sigma T(t) \quad (2.7)$$

$$\dot{E}(t) = \tau T(t), \quad (2.8)$$

kde velká písmena latinské abecedy představují zlomek populace v každé fázi a všechny uvažované parametry označené řeckými písmeny jsou kladná čísla. Parametry jsou definovány následovně:

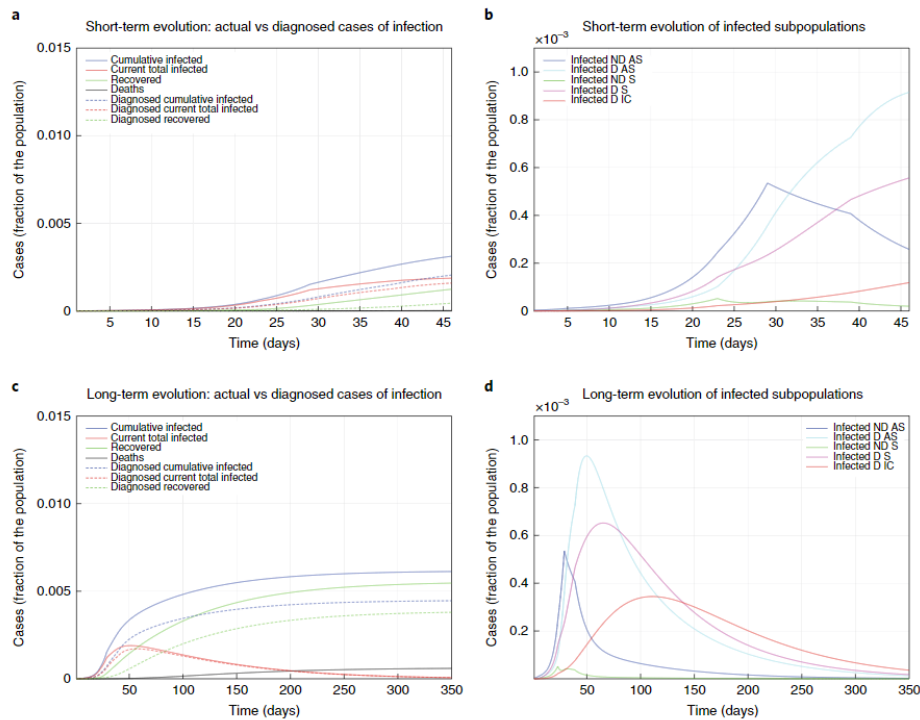
- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a  $\delta$  značí míru přenosu (pravděpodobnost přenosu onemocnění při jednom kontaktu vynásobená průměrným počtem kontaktů na osobu) v důsledku mezi jedincem skupiny S (zdravý jedinec náchylný k nemoci) a jedincem ze skupiny I, D, A nebo R. Typicky je  $\alpha$  větší než  $\gamma$  a ta je typicky větší než  $\beta$  a  $\delta$ .
- $\epsilon$  a  $\theta$  značí míru pravděpodobnosti detekce, vztaženo k symptomatickým a asymptomatickým jedincům.  $\theta$  je typicky větší než  $\epsilon$ , je totiž pravděpodobnější, že otestován bude jedinec s příznaky.

- $\zeta$  a  $\eta$  značí míru pravděpodobnosti, s jakou se u infikovaného jedince rozvinou příznaky onemocnění.
- $\mu$  a  $\nu$  značí míru s jakou infikovaní jedinci budou vykazovat život ohrožující příznaky. Parametry jsou přibližně srovnatelné, jestliže není známa léčba, které je účinná na toto onemocnění, jinak může být  $\mu$  větší. Naopak  $\nu$  může být větší, protože infikovaní jedinci, kteří mají akutnější příznaky, budou s větší pravděpodobností diagnostikováni.
- $\tau$  značí míru úmrtnosti.
- $\lambda$ ,  $\kappa$ ,  $\xi$ ,  $\rho$  a  $\sigma$  značí rychlost zotavení pro pět různých skupin. Mohou se lišit v případě, kdy by existovala léčba onemocnění a byla by aplikována na diagnostikované jedince. V opačném případě jsou srovnatelné.

Parametry jsou odvozeny na základě údajů o vývoji epidemie v Itálii od 20. února 2020 do 5. dubna 2020. Údaje o počtu úmrtí se zdají vysoké, to však lze vysvětlit věkovou strukturou italské populace, které je druhá nejstarší na světě. Počáteční data tedy mohou být ovlivněna statistickým zkreslením, což v dalším zpracování muselo být zohledněno. Proto byly parametry přizpůsobeny na základě údajů o počtu infikovaných a uzdravených jedinců, nikoliv však na základě údajů o úmrtích. Navíc z dlouhodobého hlediska není model citlivý na počáteční podmínky. V průběhu simulace byly parametry aktualizovány vzhledem k novým opatřením, které přijímala italská vláda.

V modelu je vynechaná možnost, že by se vyléčený jedinec, tedy ze skupiny R, opět stal náchylný k nemoci, tedy by přešel do skupiny S. Z hlediska modelování je zajímavý pouze krátký časový úsek, ve které je pravděpodobné, že se jedinec nenakazí znovu. Možnost reinfekce by celkový počet jedinců skupiny S ovlivnila jen zanedbatelně. Na následujících grafech na obrázku 2.2 je toto tvrzení podloženo výsledky numerické simulace modelu, kdy byla možnost reinfekce zahrnuta. Vývoj je téměř identický, pouze uzdravená populace se časem snižuje. V části a je zobrazen vývoj modelu s odhadovanými parametry až do dne 46. V raném stádiu epidemie byl počet nakažených značně podhodnocen, uvádí se, že až 35 % nebylo odhaleno. V části b jsou infikovaní jedinci rozděleni do různých subpopulací. Z hlediska dlouhodobého, a to konkrétně 350 dní, předpovídá část c, že by se nakazilo 0,61 % populace a 0,06 % populace na nemoc zemře. Část d značí, že každá subpopulace infikovaných dosáhne vrcholu v jinou dobu.

Na obrázku 2.3 je ukázáno, jak by se vývoj epidemie změnil v případě, kdy by se změnil podmínky lockdownu. V části a a b je znázorněno, že pokud by byl lockdown méně přísný, došlo by k náhlému rozšíření viru, byl by prodloužen stav nouze a došlo by k více úmrtím v důsledku nemoci (konkrétně 0,12 % populace v prvních 350 dnech). Naopak na obrázcích c a d jsou znázorněny výhody přísnějšího lockdownu, konkrétně po 350 dnech by se nakazilo 0,41 % populace a 0,04 % by



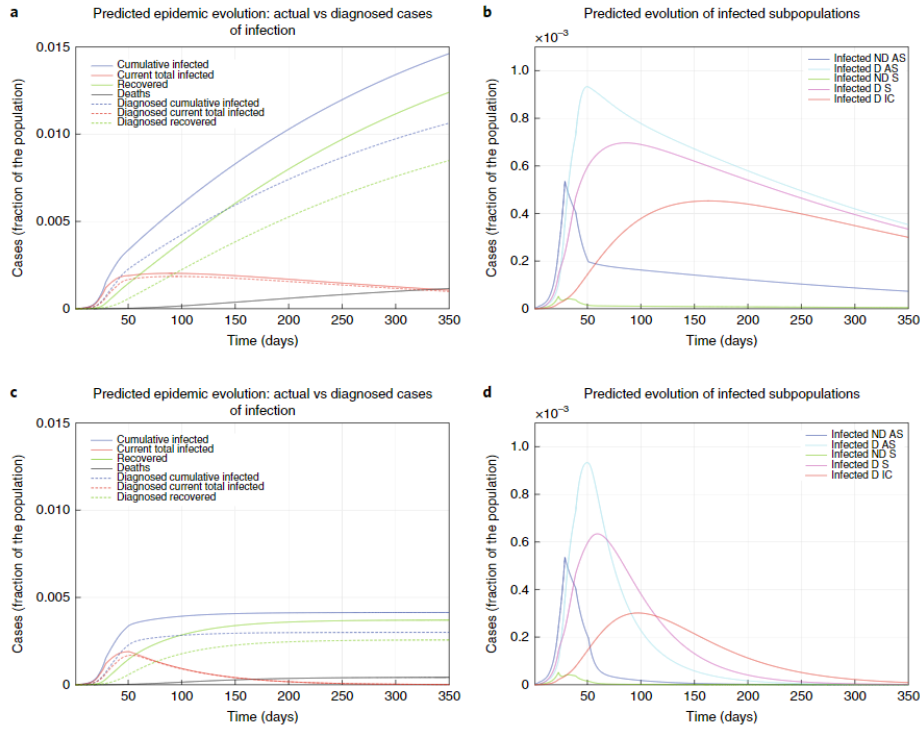
Obr. 2.2: Vývoj epidemie dle modelu SIDARTHE s možností reinfekce, převzato z [6]

zemřelo.

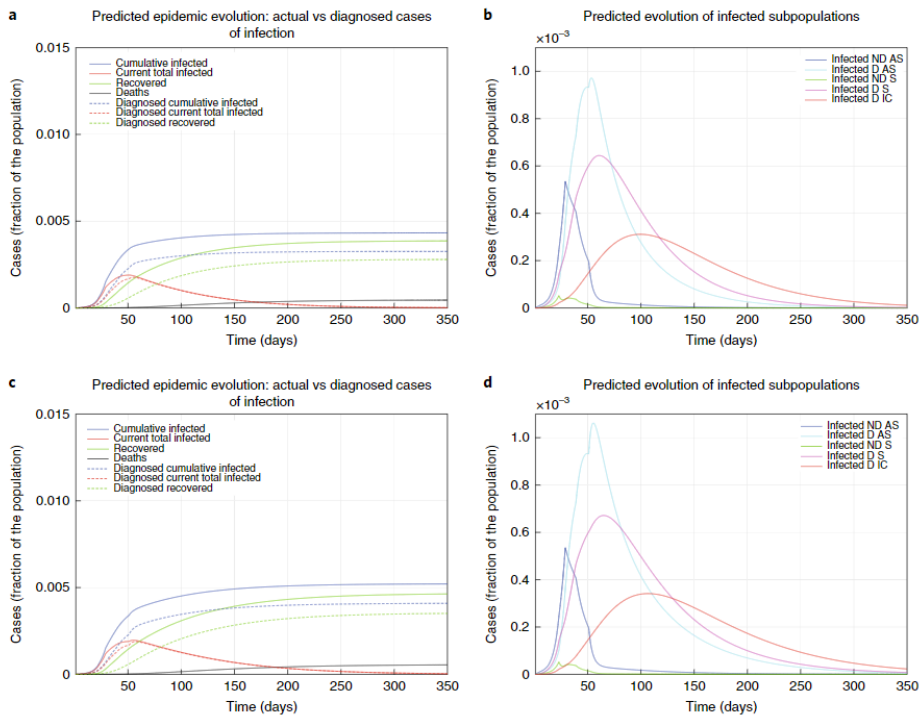
Na dalším příkladu na obrázku 2.4 je znázorněn efekt rozsáhlého testování a sledování kontaktů nakaženého. V části a a b je znázorněn účinek takovýchto opatření, vrcholu by bylo dosaženo dříve a po 350 dnech by se virem nakazilo 0,43 % populace a odhadem by 0,05 % populace zemřelo. V části c a d je znázorněn efekt výše zmíněných opatření v kombinaci s mírným lockdownem: po 350 dnech by se virem nakazilo 0,52 % populace a 0,05 % by zemřelo.

Tento model dokazuje, že rozsáhlé testování může redukovat vrchol infikovaných a pomoci rychlejšímu ukončení epidemie. Model neuvazuje s nedostatečnou lékařskou péčí z důvodu dosažení či překročení kapacity zdravotnického systému. Tyto analýzy lze provádět pouze nepřímou, například pokud je počet vážně nemocných jedinců vysoký, zvýší se koeficient úmrtnosti kvůli nedostatečnému počtu lůžek na jednotce intenzivní péče. Částečné zavedení opatření proti šíření nemoci vede ke zpoždění vrcholu nakažených a pacientů přijatých na JIP, na rozdíl od pouze mírného poklesu celkového počtu infikovaných jedinců a přijetí na JIP. Oproti tomu zavedení přísnějších opatření proti šíření nemoci by vedla k nižšímu vrcholu infikovaných jedinců a pacientů přijatých na JIP, s výrazným poklesem celkového počtu jedinců a přijetí na JIP v důsledku onemocnění.

Zjištění v epidemiologickém modelu poskytují nástroje k posouzení důsledků



Obr. 2.3: Efekt lockdownu u modelu SIDARTHE, převzato z [6]



Obr. 2.4: Efekt testování u modelu SIDARTHE, převzato z [6]



možných strategií, včetně přísného lockdownu, sociálního distancování, trasování jedinců, kteří se setkali s nakaženým a testování. Výsledky simulace v kombinaci s dostupnými údaji o epidemii COVID-19 v Itálii naznačují, že zavádění přísných opatření je nezbytné a účinné. Čím dříve je lockdown zaveden, tím silnější je účinek. Výsledky také potvrzují výhody hromadného testování. Přestože úmrtnost (počet úmrtí v celé populaci) na COVID-19 lze snížit restriktivními opatřeními, které omezí šíření nákazy, počet úmrtí v infikované populaci (tedy procentuální podíl zemřelých ze všech nakažených) je v podstatě konstantní. Klíčovým rysem modelu je rozlišení mezi detekovanými a nedetekovanými případy infekce a mezi případy s různými klasifikacemi příznaků. Modelové predikce z dlouhodobého hlediska nejsou citlivé na počáteční podmínky, ale jsou citlivé na hodnoty jednotlivých parametrů, které se mohou lišit v důsledku například různé hustoty populace, jiné zvyklosti populace či jiné věkové rozložení. Z dlouhodobého hlediska tedy vede nezavedení přísných opatření ke katastrofickým následkům [6].

## 2.3 Epidemiologický model nehomogenního prostorového šíření COVID-19 a dalších nemocí

Jedná se o model, který v únoru roku 2021 publikovali Yoav Tsori, který působí na ústavu chemického inženýrství na Ben-Gurion univerzitě v Izraeli a na institutu nanovědy a technologie Ilse Katze, a Rony Granek, působící taktéž na institutu nanovědy a technologie a na Avram a Stella Goldensteinově ústavu biotechnologického inženýrství. Představili matematický model pro nestejnorodé prostorové šíření infekčních nemocí v lidské populaci, se zaměřením na nemoc COVID-19 [20]. Vycházeli z toho, že známé modely jako například model SEIR, předpokládají stejnoměrné setkávání mezi infekčními jedinci a jedinci náchylnými k onemocnění, což ale v lidské populaci, například při různém omezení pohybu osob, selže. Rozdělením geografických oblastí na jednotlivě zkoumané uzly a za předpokladu pohybu infekce v uzlech a nejbližších uzlech bylo možné sestavit kontinuální prostorový model. S ohledem na COVID-19 byla populace rozdělena na 5 různých subpopulací, ve kterých je subpopulace infekčních jedinců dále rozdělena na symptomatické jedince a jedince bez příznaků. Model zohledňuje šíření infekce z různých epicenter, což vede k rozdílnému exponenciálnímu růstu šíření infekce. Je zde také zahrnuta proměnlivá geografická hustota populace, což ovlivňuje šíření infekce. Například slabě infikované a nemocí zasažené regiony v blízkosti hustě osídlených oblastí můžou způsobit rychlou migraci infekce, což lze demonstrovat takzvanými tepelnými mapami.

Tento nehomogenní model staví na homogenním modelu SEIR, který zahrnuje již známé skupiny jedinců. V tomto modelu oproti modelu SEIR přibývá další skupina

a to P (angl. Presymptomatic), tedy jedinci u kterých se zatím nestihly projevit příznaky. Model je také rozšířen tak, aby zohledňoval prostorově se měnící hustotu lidí  $n(x)$  mezi různými geografickými oblastmi studovaného regionu, kde  $x$  je dvouřozměrný vektor v rovině, jehož složky jsou označeny  $x$  a  $y$ . Předpokládá se izolovanost studovaného regionu od ostatních regionů. Model si také klade za cíl předpovědět účinnost různých stupňů karantény v různých oblastech v rámci jednoho regionu.

Jsou zde definovány proměnné  $h$ ,  $b$ ,  $w$ ,  $f$  a  $r$  a to takto:

- $h(x, t)$ : 2D hustota jedinců  $S$  (zdravých jedinců, kteří nejsou imunní)
- $b(x, t)$ : hustota jedinců  $E$ , kteří zatím nikoho nenakazili a zatím nemají příznaky
- $w(x, t)$ : hustota pre-symptomatických jedinců, tedy skupiny  $P$ , jedinci kteří mohou nakazit ostatní, ale nejsou ještě symptomatictí
- $f(x, t)$ : hustota infekčních jedinců s příznaky
- $r(x, t)$ : hustota vyléčených jedinců, kteří by se již neměli podruhé nakazit

Bylo požadováno, aby se celková hustota lidí rovnala hodnotám  $n(x)$  na různých pozicích (získaných například z veřejných databází) a byla nezávislá na čase:

$$h(x, t) + b(x, t) + w(x, t) + f(x, t) + r(x, t) = n(x). \quad (2.9)$$

Pro vývoj prostorového modelu byl nejprve uvažován 2D diskretní prostor (čtvercové nebo trojúhelníkové mřížky), ve kterém jsou uzly definovány jako plošné jednotky lineární velikosti  $\delta$ . Současný model předpokládá určitá omezení mobility a hodnota  $\delta$  je zvolena tak, že k přenosu infekce z jednoho uzlu na druhý může dojít pouze mezi nejbližšími sousedícími uzly, zatímco v každém jednotlivém uzlu probíhá homogenní přenos infekce. Například pokud se jedinci vyhýbají cestování na vzdálenost větší než 30 km, ale přesto hodně cestují do 30 km, je třeba zvolit  $\delta \simeq 30$  km. Stejně tak pokud dojde k úplnému zákazu volného pohybu (tzv. lockdown), cestování může být omezeno například do vzdálenosti 1 km a pak je třeba nastavit  $\delta \simeq 1$  km.

Pomocí  $h_i(t)$  je definován počet jedinců skupiny  $S$  (tedy zdravých jedinců náchylných k nemoci) v uzlu  $i$  v čase  $t$ . Podobně je definován počet jedinců různých subpopulací v každém uzlu, tedy pomocí  $b_i(t)$ ,  $w_i(t)$ ,  $f_i(t)$  a  $r_i(t)$ . Rychlost šíření infekce v rámci jednoho uzlu je konstanta  $k_1(i)$ , mezi dvěma nejbližšími uzly pak  $k_2(j, i) = k_2(i, j)$ . Celkový počet jedinců v jednom uzlu  $i$  je označen  $n_i$ . Nelineární rovnice pro rozdělení dílčích subpopulací vypadají následovně:

$$\frac{\partial h_i}{\partial t} = -k_1(i) \frac{h_i}{n_i} (w_i + f_i) - \frac{h_i}{n_i} \sum_{j \in i} k_2(j, i) (w_j + f_j) \quad (2.10)$$

$$\frac{\partial b_i}{\partial t} = k_1(i) \frac{h_i}{n_i} (w_i + f_i) - \frac{h_i}{n_i} \sum_{j \in i} k_2(j, i) (w_j + f_j) - \gamma_0 b_i \quad (2.11)$$

$$\frac{\partial w_i}{\partial t} = \gamma_0 b_i - \gamma_1 w_i \quad (2.12)$$

$$\frac{\partial f_i}{\partial t} = \gamma_1 w_i - \gamma_2 f_i \quad (2.13)$$

$$\frac{\partial \gamma_i}{\partial t} = \gamma_2 f_i, \quad (2.14)$$

kde  $j \in i$  značí uzel  $j$ , který je nejbližší soused uzlu  $i$  a  $\gamma_0$ ,  $\gamma_1$  a  $\gamma_2$  jsou koeficienty rychlosti pro přechod populace na  $w$ , z  $w$  na  $f$  a z  $f$  na  $r$ . Následně byly výše uvedené rovnice převedeny na kontinuální pomocí Kramers-Moyalova rozšíření,  $x \leftrightarrow i$ . Využitím symetrie míry infekce mezi nejbližšími uzly  $i$  a  $j$ ,  $k_2(j, i) = k_2(i, j)$ , a definováním lokální hustoty subpopulace  $y$  jako  $y(x, t) \equiv y_i(t)/\delta^2$ , dostaneme:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = -k(x) \frac{h}{n} (w + f) - \frac{h}{n} \nabla^{\rightarrow} [D_k(x) \nabla^{\rightarrow} (w + f)] \quad (2.15)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = k(x) \frac{h}{n} (w + f) + \frac{h}{n} \nabla^{\rightarrow} [D_k(x) \nabla (w + f)] - \gamma_0 b \quad (2.16)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \gamma_0 b - \gamma_1 w \quad (2.17)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \gamma_1 w - \gamma_2 f \quad (2.18)$$

$$\frac{\partial \gamma}{\partial t} = \gamma_2 f, \quad (2.19)$$

kde poslední rovnice může být nahrazena  $r = n - (h + b + w + f)$ .  $K(x) = k_1(x) + z k_2(x)$  definuje efektivní lokální koeficient růstu infekce a  $D_k(x) = (z/4) k_2(x) \delta^2$  je efektivní difúzní koeficient šíření infekce,  $z$  je číslo pro nejbližší sousední uzly,  $z = 4, 6$  pro čtvercové a trojúhelníkové rozložení. Difúzní parametr řídí šíření epidemie, nikoliv jedinců. Jeho přítomnost může kromě rychlosti šíření infekce popisovat i růst infikovaných subpopulačních domén na hranici mezi nakaženými a jedinci náchylnými k nemoci. Ve speciálním případě homogenního rozdělení všech populací a homogenních rychlostních konstant lze  $k$  popsat jako poměr  $R_0/\tau_1$ , kde  $R_0$  je základní reprodukční číslo a  $\tau_1$  je průměrné infekční období. Sečtením všech řádků rovnic výše lze snadno ověřit, že  $\partial n(x, t)/\partial t = 0$ , jak je požadováno. Jakákoliv počáteční homogenní rozdělení hustoty populace  $n(x)$  tedy není tímto modelem nijak změněna. Pro účely simulace byly lokální hustoty reškálovány střední hustotou populace ve zkoumaném regionu  $n_0$  tak, že platí  $\tilde{y}(x, t) \equiv y(x, t)/n_0$ . Konkrétně  $\tilde{n}(x) = n(x)/n_0$

představuje relativní hustotu místního obyvatelstva, Dále je vzdálenost zmenšena o  $\delta$ , neboli  $\tilde{x} = x/\delta$ , parametr  $\nabla^{\rightarrow}$  se tak stane bezrozměrným. Rovnice pak budou vypadat následovně:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = -k(\tilde{x})\frac{\tilde{h}}{\tilde{n}}(\tilde{w} + \tilde{f}) - \frac{\tilde{h}}{\tilde{n}}\nabla^{\rightarrow}[\tilde{D}_k(\tilde{x})\nabla^{\rightarrow}(\tilde{w} + \tilde{f})] \quad (2.20)$$

$$\frac{\partial \tilde{b}}{\partial t} = k(\tilde{x})\frac{\tilde{h}}{\tilde{n}}(\tilde{w} + \tilde{f}) + \frac{\tilde{h}}{\tilde{n}}\nabla^{\rightarrow}[\tilde{D}_k(\tilde{x})\nabla^{\rightarrow}(\tilde{w} + \tilde{f})] - \gamma_0\tilde{b} \quad (2.21)$$

$$\frac{\partial \tilde{w}}{\partial t} = \gamma_0\tilde{b} - \gamma_1\tilde{w} \quad (2.22)$$

$$\frac{\partial \tilde{f}}{\partial t} = \gamma_1\tilde{w} - \gamma_2\tilde{f} \quad (2.23)$$

$$\frac{\partial \gamma}{\partial t} = \gamma_2\tilde{f}, \quad (2.24)$$

kde

$$\tilde{D}_k = D_k/\delta^2 = k_2. \quad (2.25)$$

Aby mohl být model použit pro pandemii nemoci COVID-19, měly by být parametry získány z dostupné aktuální literatury, tedy by data měla být aktuální vzhledem k vývoji. Parametry, které jsou spojené s fyziologickou reakcí na onemocnění jsou všeobecně známé, ale liší se reprodukční číslo  $R_0$ , které je ovlivněno různým sociálním chováním jedinců v různých zemích. Například při absenci jakýchkoli bezpečnostních nebo karanténních opatření se hodnota reprodukčního čísla  $R_0$  pohybuje v rozmezí 2 - 4, přičemž počáteční odhad z Číny byl  $R_0 = 2 - 3$ . Pro tento model bylo zvoleno  $R_0 = 2,5$ . V případě homogenního rozdělení populace lze konstantu  $k$  popsat jako poměr parametrů  $R_0/\tau_1$ , kde  $R_0$  je již zmíněné reprodukční číslo a parametr  $\tau_1$  udává průměrné infekční období jedince, tedy dobu, kdy nemocný jedinec může nakazit jiného. Bylo zjištěno, že průměrné infekční období jedince  $\tau_1$  je 16,6 dne, díky čemuž lze zjistit, že koeficient míry infekce je  $k = R_0/\tau_1$ , tedy  $0,15 \text{ dne}^{-1}$ .

Průměrná doba  $\tau_s$ , za kterou se objeví příznaky je asi 5 dní (je udávána v rozmezí 2 - 11 dní), což udává  $\gamma_0 - 1 + \gamma_1 - 1 = \tau_s = 5$  dní. Dále existují důkazy o tom, že je jedinec infekční přibližně 2 - 3 dny před tím, než se projeví příznaky, proto je v tomto modelu parametr  $\gamma_1-1$  nastaven na hodnotu 3 dny. Z toho plyne, že doba, za kterou se u jedince, který byl v kontaktu s nakaženým jedincem, stane infekčním, ale bez příznaků, je tedy asi 2 dny, neboli  $\gamma_0-1 \simeq 2$  dny.

Pro koeficienty  $\gamma_1$  a  $\gamma_2$ , které tedy popisují přechody od presymptomatické infekci k symptomatické a od symptomatické infekce k uzdravení, musí platit  $\gamma_1 - 1 + \gamma_2 - 1 = 16,6$  dní, z čehož plyne, že  $\gamma_2 - 1 = 13,6$  dní.

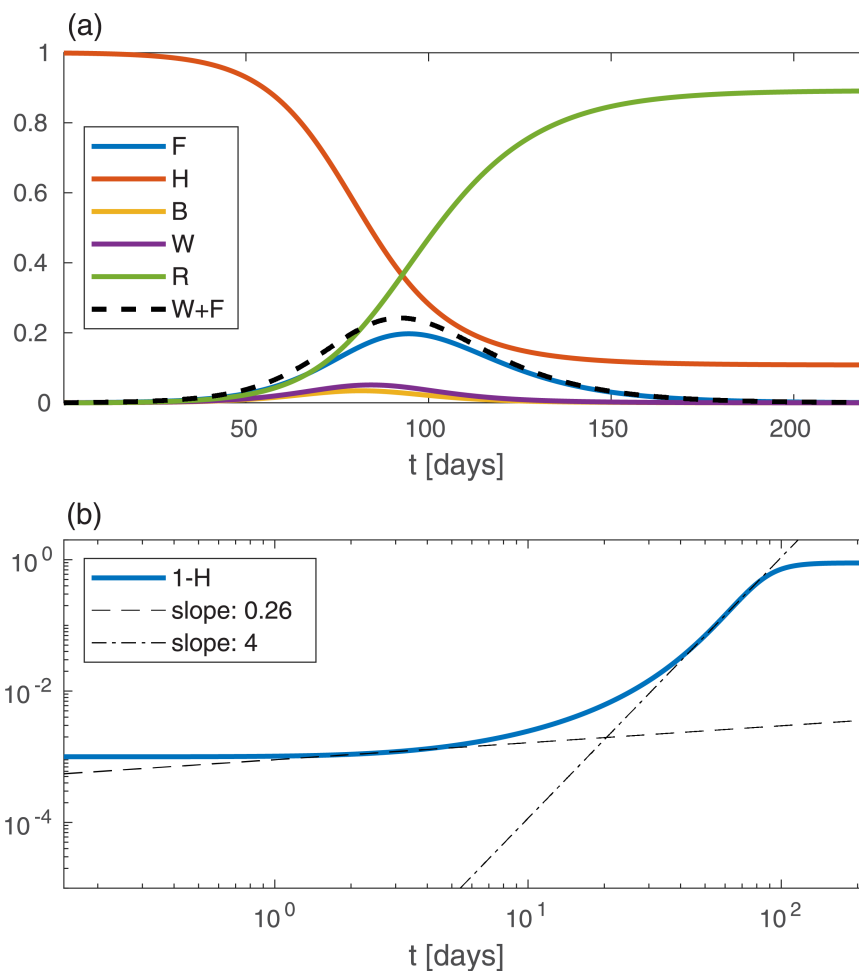
Bezrozměrný difúzní součinitel  $D$  je nejobtížněji nastavitelný parametr celého modelu, neboť je citlivý na výběr jednotlivých uzlů. Pro parametr  $D$  platí  $D \ll k$ , pokud  $k = k_1 + zk_2$  a také lze předpokládat, že  $k_2 < k_1$ . Pro numerické účely v této studii je využíváno geometrie čtvercového mřížkového uzlu, tj.  $z = 4$  a  $k_1 = k_2 = 0,03 \text{ dne}^{-1}$ , výnos  $k = 0,15 \text{ dne}^{-1}$  a  $D = 0,15 \text{ dne}^{-1}$ .

A jak lze očekávat, rychlost šíření epidemie je vysoce citlivá na parametry modelu. Tento prostorově závislý model je následně řešen s různými počátečními podmínkami. Pro několik počátečních podmínek je využívána specifická nehomogenní hustota populace  $n(x)$ , aby byl prozkoumán její účinek. K získání realistických výsledků jsou potřeba podrobné a detailní údaje o lokální hustotě populace a údaje o počátečních lokálních hustotách pěti různých subpopulací a rozlišení velikosti mřížky, což vyžaduje spolupráci s úřady. Tato práce je tedy omezena tak, aby prezentovala sílu modelu a jeho schopnost poskytnout pohled na to, jak se infekce šíří v závislosti na různých stupních bezpečnostních opatření.

Počáteční podmínky epidemie nejsou známé, pokud se nejedná o výjimečné případy, přesto mají velmi velký vliv na počet nakažených jedinců. Ve všech příkladech v tomto modelu jsou podmínky nastaveny následovně:  $W = R = F = 0$  a  $B = 10^{-3}$  (tedy jeden jedinec z 1000 je v období inkubace).

Pro lepší pochopení základních rysů modelu se nejprve používají zjednodušené modely. Nejdříve je ignorována jakákoliv prostorová závislost počátečních subpopulací a lokální hustoty osídlení. V případech, kdy jsou počáteční podmínky v prostoru jednotné platí, že všechny hustoty subpopulací jsou stále stejné. V tomto případě model směřuje k homogennímu modelu SEPIR, tedy modelu který neobsahuje žádné difúzní členy v rovnici. Jak již bylo zmíněno, model je velmi podobný modelu SEIR s přidáním presymptomatické skupiny, který je zde studován pro srovnání s konvenčními homogenními modely. V případě rovnoměrného rozložení globální veličiny již neposkytují další informace.

První graf na obrázku 2.5 zobrazuje předpovědi modelu pro vývoj globálních proměnných v čase v případě, kdy jsou všechny proměnné  $n$ ,  $b$ ,  $h$ ,  $w$ ,  $f$  a  $r$  prostorově jednotné a platí výše uvedené počáteční podmínky. Část a zobrazuje časový vývoj proměnných  $W$ ,  $B$ ,  $H$ ,  $F$  a  $R$  v čase 92 dní, kdy epidemie dosáhne svého vrcholu, tedy infekční populace ( $W + F$ ) dosáhne maxima a poté začne klesat. Na vrcholu epidemie je  $H \simeq 0,37$ , podíl imunní populace je tedy  $1 - H \simeq 0,63$ . Podíl uzdravených, tedy zelená křivka  $R$ , po dosažení maxima epidemie monotónně narůstá. V tomto konkrétním případě  $R$  dosáhne hodnoty  $R \approx 0,89$  a  $H \approx 0,11$ . Pro sledování epidemie se často používá veličina odpovídající počtu lidí, kteří byli infikováni

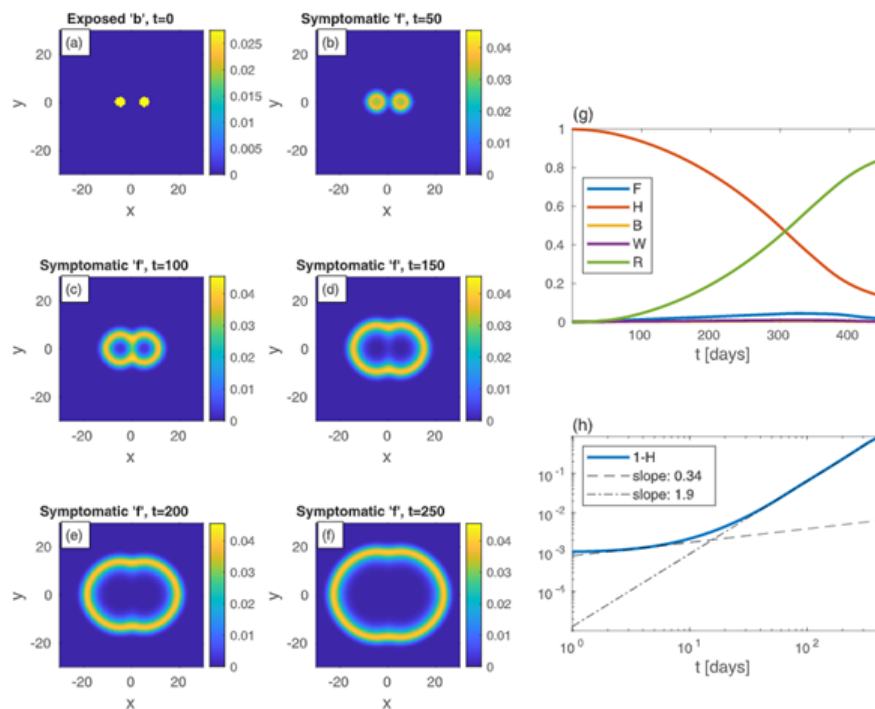


Obr. 2.5: Vývoj epidemie s prostorově jednotnými proměnnými, převzato z [20]

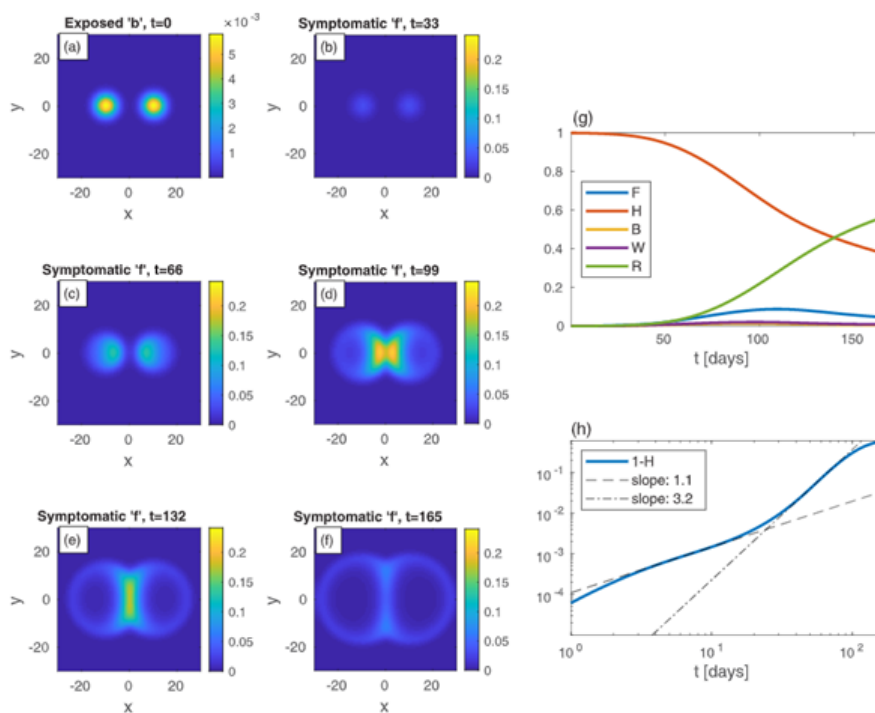
až do určitého času  $t$ ,  $1 - H$ . V části b je zobrazeno  $1 - H$  v závislosti na čase v logaritmickém měřítku.

Jako druhý příklad na obrázku 2.6 je uvažováno poněkud odlišné počáteční šíření populace B (tedy jedinci, kteří se setkali s nákazou, ale zatím nejsou schopni nikoho nakazit). Na následujících obrázcích jsou na levé straně zobrazeny tepelné mapy a odpovídající globální veličiny pak na straně pravé. Na druhém příkladu jsou jako počáteční podmínky dvě relativně velká infekční centra. Parametry jsou takové, že počáteční hodnota B je brána stejná jako v případě 1. Všechny ostatní subpopulace jsou brány jako nulové. Ačkoliv  $n$  je vždy jednotné, všechny populace jsou brány jako nestejněměrné, pokud  $t > 0$ . Centra jedinců vystavených nemoci rostou a formují se do prstencových struktur symptomatické subpopulace  $f$ , později se začnou překrývat a spojí se do jednoho kruhu, který se kontinuálně šíří ven. Ve srovnání s případem jednotného počátečního B zde nastává vrchol epidemie mnohem později ( $t \simeq 324$ ) a velikostně je mnohem menší.

Dále je studována situace, kdy hustota obyvatelstva není v prostoru jednotná

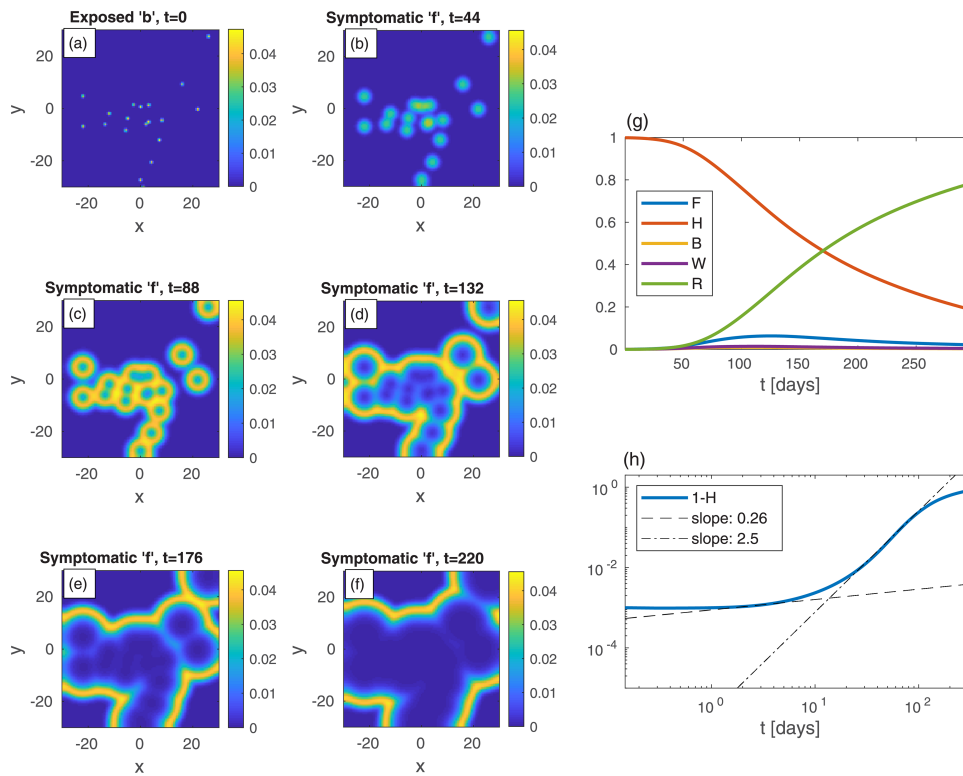


Obr. 2.6: Vývoj epidemie v případě, kde je subpopulace B nenulová, převzato z [20]



Obr. 2.7: Vývoj epidemie v případě, kdy je hustota obyvatel v prostoru nejednotná, převzato z [20]

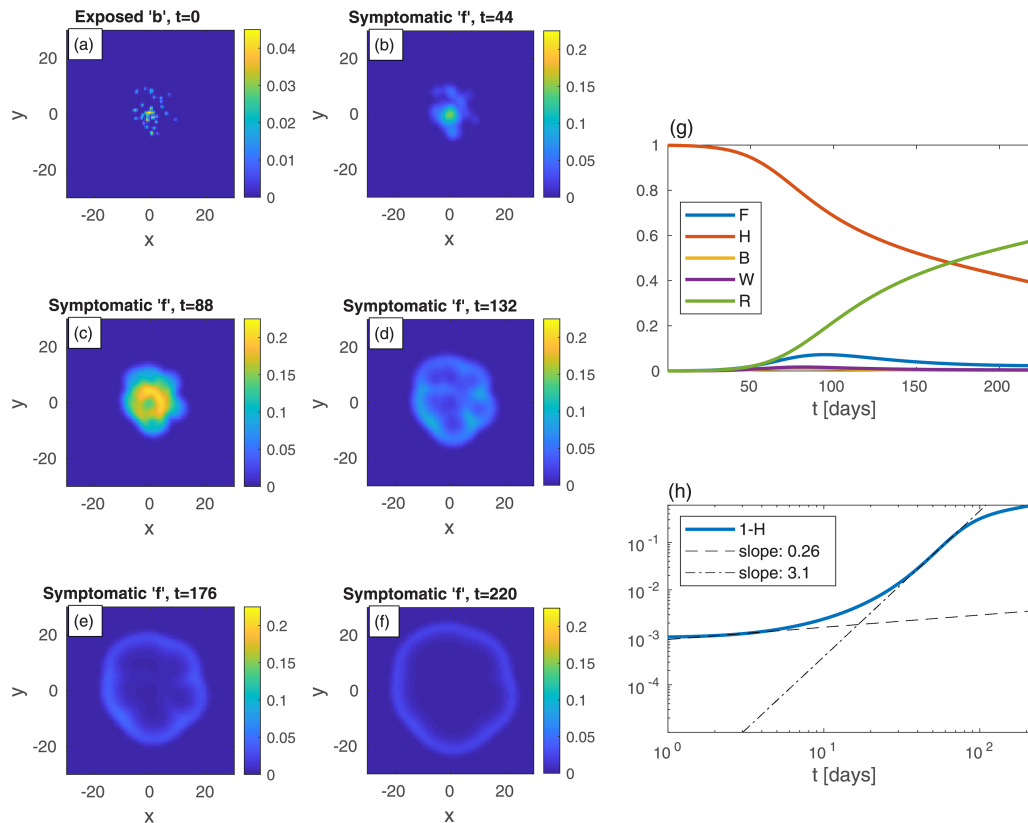
a stejná, k čemuž je tento model určen. K napodobení velké variace hustoty obyvatelstva okolo hustě osídlené oblasti, jako například město obklopené předměstskými oblastmi, se využívá Gaussova funkce s nenulovou základní linií,  $n(x) = 10a e^{-(x_2+y_2)/l^2} + a$ , kde směrodatná odchylka hustoty  $l$  je 10 a základní linie  $a$  je nastavena tak, že prostorový průměr  $n$  je 0,2. Hustota v centru města je tedy desetkrát vyšší než na předměstích a jeho hlavní jádro se rozkládá na poloměru 10. Na třetím příkladu na obrázku 2.7 je zobrazena epidemie, která má dvě počáteční centra populace  $B$ , tedy jedinců vystavených nemoci, která se nachází na dvou stranách modelového města. Zajímavé je, že dochází k pozoruhodnému přílivu epidemie do hustě osídlené oblasti města, patrné je to na panelu d a e: dvě rostoucí infekční centra se spojují do jednoho velkého centrálního bodu s výrazně více symptomatickými jedinci.



Obr. 2.8: Vývoj epidemie v případě, kdy jsou počáteční podmínky nestejně, převzato z [20]

V dalším případě na obrázku 2.8 se studie zabývá tím, jak se vyvíjí epidemie, která iniciuje z různých nestejně rozptýlených počátečních podmínek, v rovnoměrně i nerovnoměrně osídlených oblastech. Nejprve je uvažováno několik různých infekčních center populace  $B$ , tedy jedinců vystavených nemoci, náhodně rozptýlených v rovnoměrně osídlené oblasti. Globální hodnota  $b$  je stejná jako v prvním případě, tedy  $B = 10^{-3}$ . Jak jde z obrázku vidět, každý infekční bod roste nejprve lokálně



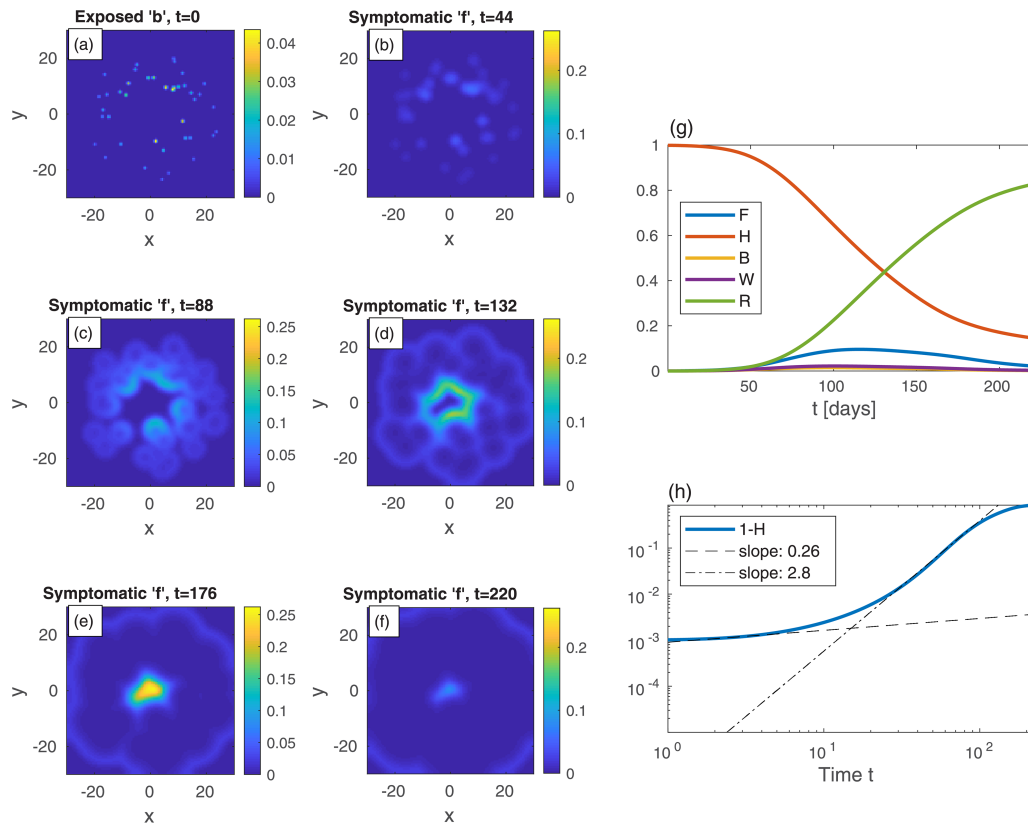


Obr. 2.9: Příklad, kdy se infekce šíří z více center ve městě, převzato z [20]

a postupně se vyvine do prstence symptomatické skupiny  $f$ , soustředěného kolem původního centra. Prstence dále rostou a spojují se do složitěho vzoru, který se neustále vyvíjí. Ve srovnání s případem 1 se epidemie vyvíjí mnohem pomaleji, vrcholí po delší době a hodnota  $F$  na vrcholu epidemie je mnohem menší. Imunita populace, odvozená z  $1 - H$ , když jsou  $W + F$  na vrcholu, je 0,35, což je výrazně menší hodnota než u prvního, homogenního případu, což značí neuniverzálnost této hodnoty a její vysokou citlivost na počáteční podmínky. Naopak zde bude trvat delší dobu, než epidemie úplně pomine.

Dále se uvažuje situace, kdy hustota populace v prostoru je nerovnoměrná a hustota směrem od středu klesá. Zde se uvažují podmínky, za kterých počáteční centra populace  $b$  jsou roztroušená na více místech. S těmito podmínkami se uvažují dva případy, první, kdy se infekce začíná šířit z více center ve městě a druhá, kdy se infekce šíří z několika center na okraji města.

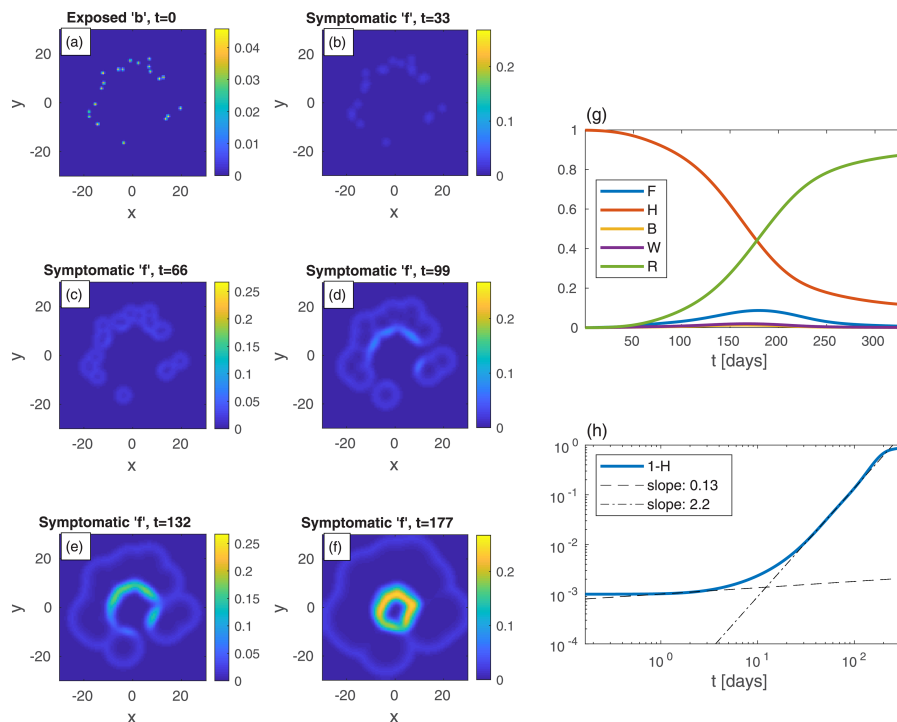
Pro první případ znázorněn na obrázku 2.9 epidemie nejdříve zasahuje nezanedbatelnou část populace  $H$ , tedy zdravých jedinců náchylných k nemoci, což je spojeno s podstatným nárůstem nakažených. Po tomto vývoji, tedy asi po 90 dnech, se infekce pomalu šíří ven pomocí prstencových vzorů, které mají určitou podobnost s výše uvedenými případy. Naopak pokud se infekce začíná šířit z center na okraji



Obr. 2.10: Příklad, kdy se infekce šíří z více center na okraji města, převzato z [20]

města, rostou tato centra infekce nezávisle na sobě. Jakmile ale dosáhne epidemie jádra města, vysoká hustota populace  $H$  způsobí neustálý nárůst  $F$  populace. Proto  $F$  populace roste delší čas a dosahuje vyššího vrcholu, než v případě prvním. Hodnota imunity, tedy  $1 - H$ , je pro případ center na okraji města 0,45, pro případ center uprostřed města pak 0,27. Obě hodnoty jsou však nižší, než hodnoty pro homogenní případ, což opět dokazuje citlivost této hodnoty na počáteční podmínky i kolísání hustoty. Tento průběh je znázorněn na obrázku 2.10.

Ve výše uvedených případech se uvažuje nepřerušované šíření epidemie, úřady ale často využívají nástroje ke zpomalení šíření nemoci. Lidé jsou většinou naváděni k tomu, aby omezili pohyb, zůstali doma nebo je zaveden plošný lockdown. Kromě toho se mohou uzavírat silnice mezi různými okresy a regiony. Zde jsou uváženy dva typy karanténních opatření. Jako první je oblastní karanténa, která se vztahuje na určitou oblast země, jako bylo například město Wu-chan v Číně. Druhým případem je takzvaná pásová karanténa, v níž se omezuje pohyb mezi určitým regionem a jeho okolím, ne však v celém regionu. Toho využila například Kanada při zrušení plošného lockdownu, kdy využila kontrolních bodů a zátaras. Pro demonstraci účinku karantény se zde používají dvě situace, z nichž v první není pásová karanténa zavedena, to je znázorněno na obrázku 2.11, a ve druhé zavedena je, což je zobrazeno na

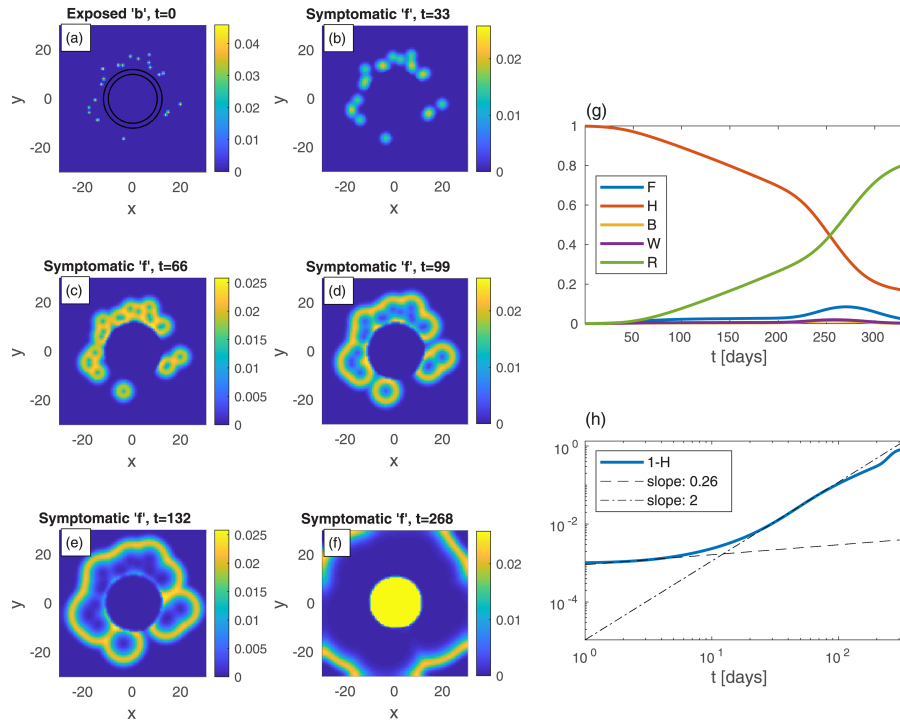


Obr. 2.11: Příklad, kdy není zavedena pásová karanténa, převzato z [20]

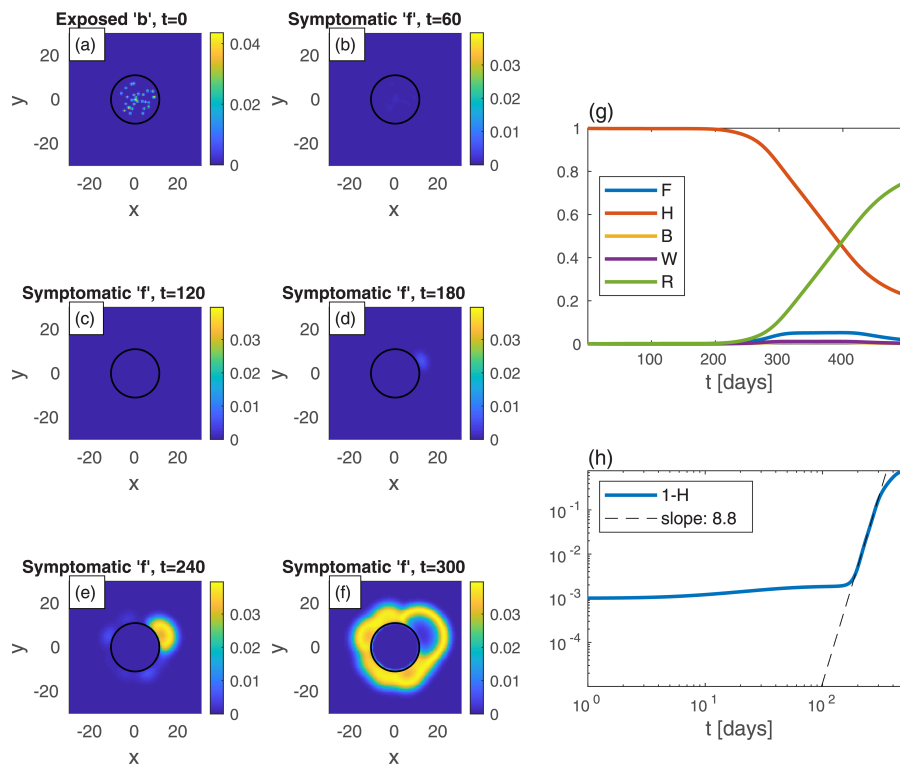
obrázku 2.12. Hustota populace v obou případech není gaussovská, ale je jednotná ve městě a jednotná, desetkrát nižší, mimo město. Počáteční centra epidemie jsou rozptýlená v okolí města, v obou případech shodně. Výsledky naznačují, že s pásovou karanténou trvá podstatně delší dobu, než infekce pronikne do města. Výška vrcholu epidemie v případě bez karantény je podobná, jako výška vrcholu v případě s karanténou, nastane však mnohem dříve ( $t$  s karanténou = 268 dní,  $t$  bez karantény = 177 dní).

V dalším případě je tedy uváženo ještě tvrdší opatření, a to již zmíněná oblastní karanténa. Lockdown celé oblasti je ještě více účinný, než pásová karanténa. Pásová karanténa má pak dva vrcholy  $F$ , jeden který odpovídá šíření infekce v rámci sousedství, ten je menší a druhý větší, který odpovídá vnějšímu šíření po úniku ze sousedství. Pásová karanténa tedy není odolná vůči úniku infekce a z toho důvodu by měla být preferovanou volbou oblastní karanténa. Žádné ze dvou karanténních opatření však nedovede významně snížit výšku vrcholu  $F$ , což je považováno za velmi důležité pro schopnost zdravotního systému zvládnout epidemii. K tomu dochází v důsledku úniku infekce z karanténní oblasti, což vede k jejímu volnému šíření. Tomu lze zabránit jedině přesunutím karantény na nově infikované oblasti. V takovém případě mohou mít lokální karanténní strategie velký dopad. Celý průběh je znázorněn na obrázku 2.13.

Tento model je dle tvůrců dostatečně flexibilní na to, aby mohl popsat šíření



Obr. 2.12: Příklad, kdy je zavedena pásová karanténa, převzato z [20]



Obr. 2.13: Příklad, kdy je zavedena oblastní karanténa, převzato z [20]

infekčního onemocnění v měřítku od sousedství po celou zemi. Tvůrci se zaměřili na epidemiologický model šíření nemoci COVID-19 s prostorovou závislostí pěti populací, tedy model SEPIR. Model je citlivý na počáteční podmínky, konkrétně na prostorové umístění populace jedinců, kteří již byli nemoci vystaveni, což má vliv na celkový počet nakažených. Asymptotická populace tvoří asi 16 – 40 % celkové infekční populace a její infekční vlastnosti jsou velmi odlišné od symptomatické populace. Bylo by tedy vhodné zahrnout do modelu asymptomatiky jako další populaci. Homogenní modely často selhávají z toho důvodu, že nejsou schopny zohlednit prostorové šíření epidemie a to vede k příliš vysokému odhadu rychlosti růstu epidemie. Různé počáteční podmínky také ovlivňují celkovou imunitu populace. Model dokáže popsat tok infekce z předměstské oblasti do hustě osídleného města nebo naopak [20].

## 2.4 Modelování pandemie COVID-19 - základ a přehled matematické epidemiologie

V této publikaci se dva vědci, Fernando Saldaña a Jorge X. Velasco-Hernández, působící na institutu matematiky na univerzitě v Mexiku, zaměřili na jednoduché epidemiologické modely typu Kermack-McKendrick a následně diskutovali rozšíření těchto modelů o různé epidemické veličiny, které by zodpověděli otázky vyvolané rozšířením nemoci COVID-19 a vznikem pandemie [17].

V první části je pozornost věnována zde již zmíněnému a popsanému modelu SIR. Pro model platí, že pravděpodobnost zotavení za jednotku času je konstantní bez ohledu na čas, který uplynul od infekce. Po skončení epidemie pak také budou jedinci z populace S, kteří se vyhnou infekci. Pro nově vznikající nemoci jako je COVID-19 je reprodukční číslo  $R_0$  získáváno pozorováním počátečního růstu epidemie. Tento model vychází z příliš jednoduchého předpokladu, že zákon hromadného působení, který je vyjádřen součinem populací S a I, je vhodnou aproximací míchání populace, která má za následek infekční kontakty. Tato hypotéza je ovšem jen velmi hrubým přiblížením toho, co se ve skutečnosti děje.

Dále bylo uvažováno n disjunktních skupin, kde každá skupina sama o sobě je homogenní, tedy míra zotavení je stejná pro všechny jednotlivce v jedné skupině a kontakty mezi jednotlivci jsou funkcí pouze té skupiny, do které jedinci patří. Jako efektivní míra kontaktu je definováno  $\beta_{ij}$ , celková velikost populace je  $N_i$  a míra zotavení ve skupině  $i$  je  $\gamma_i$ . Následně je představena varianta modelu, který je relevantní pro přínos očkování během současné pandemie. V tomto modelu figurují populace zdravých jedinců náchylných k nemoci označení jako S, infekčních jedinců označení I, naočkovaných jedinců V a jedinců s imunitou R. Model je definován

čtyřmi diferenciálními rovnicemi:

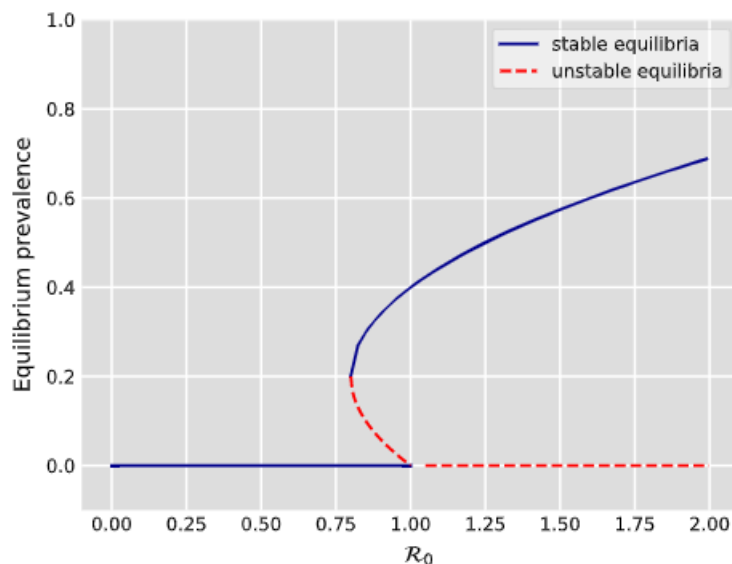
$$\dot{S} = \Lambda - \beta S \frac{I}{N} - (\mu + \phi)S + \omega V + \omega R \quad (2.26)$$

$$\dot{V} = \phi V - (1 - \sigma)V \frac{I}{N} - (\mu + \phi)V \quad (2.27)$$

$$\dot{I} = \beta \frac{I}{N}(S + (1 - \sigma)V) - (\gamma + \mu)I \quad (2.28)$$

$$\dot{R} = \gamma I - (\omega + \mu)R, \quad (2.29)$$

$\beta$  je efektivní míra kontaktu,  $\phi$  značí proočkovanost ve skupině zdravých jedinců,  $\sigma$  je podíl snížení míry přenosu ve skupině zdravých jedinců,  $\omega$  značí míru slábnutí vakcíny a přirozené imunity,  $\gamma$  je míra zotavení,  $\Lambda$  a  $\mu$  jsou stejný počet narození i úmrtí. Oslabování imunity přirozené i imunity z očkování může vést postupně k několika dalším epidemickým vlnám. Na obrázku 2.14 je znázorněn fenomén zpětné bifurkace. Jedná se většinou o nežádoucí jev pokud jde o kontrolu onemocnění, zpětná bifurkace totiž znamená, že hodnota reprodukčního čísla  $R_0$  musí být snížena pod hodnotu nižší než 1 a může být těžké tuto hodnotu odhadnout. Mezi nejčastější příčiny patří použití nedokonalých vakcín, exogenní reinfekce (jako tomu bylo v případě tuberkulózy), změny chování nebo například superinfekce.



Obr. 2.14: Fenomén zpětné bifurkace, převzato z [17]

Inkubační doba onemocnění COVID-19 je v průměru 5 až 6 dní, může být ale až 14 dní. Jedince, kteří byli již infikováni, ale ještě nejsou infekční zahrnuje model

SEIR. Pro lepší porozumění tomu, jak mohou různé předpoklady a data ovlivnit odhad reprodukčního čísla  $R_0$  je uvažován následující příklad: průměrná inkubační doba, tedy  $1/\sigma$ , je 5 dní a doba zotavení, neboli  $1/\gamma$ , je 10 dní. Pro data z provincie Chu-pej v Číně, kde byla nemoc poprvé zaznamenána, byl odhad reprodukčního čísla pro model SIR roven 2,77 a model SEIR odhadoval  $R_0 = 3,8364$ . Nadhodnocení reprodukčního čísla však vede k nadhodnocení rychlosti růstu epidemie. Modely typu Kermack-McKendrick mohou tedy chybně předvídat dobu vrcholu epidemie a nadhodnocovat konečnou velikost epidemie. Tyto modely standardně předvídají jeden vrchol epidemie, vrchol epidemie nemoci COVID-19 se však spíše podobá náhorní plošině, po níž následovalo další oživení epidemie. Jedinci totiž mohou měnit své chování v závislosti na vnímaném riziku, další změny mohou být vyvolány nefarmaceutickými intervencemi prováděné hygieniky.

Někteří jedinci mohou být infikováni nemocí COVID-19, avšak neprojeví se u nich žádné příznaky a jsou tak pouze přenašeči infekce. Asymptomatictí jedinci podle současných důkazů naznačují, že přenesou infekci na méně jedinců, než jedinci symptomatictí, ale na druhou stranu jedinci s příznaky se setkávají s méně kontakty než infikovaní jedinci bez příznaků. V této studii je tedy dále rozšířen model SEIR, aby byla ilustrována role asymptomatických jedinců. Model je dán následujícími nelineárními diferenciálními rovnicemi:

$$\dot{S} = -(\beta_A A + \beta_I I)S \quad (2.30)$$

$$\dot{E} = (\beta_A A + \beta_I I)S - \sigma E \quad (2.31)$$

$$\dot{A} = (1 - p)\sigma E - \gamma_A A \quad (2.32)$$

$$\dot{I} = p\sigma E - \gamma_I I \quad (2.33)$$

$$\dot{R} = \sigma_A A + \gamma_I I, \quad (2.34)$$

kde  $A$  reprezentuje asymptomatické infekční jedince. Parametry  $\beta_A$  a  $\beta_I$  představují efektivní míru kontaktu asymptomatických a symptomatických infekčních tříd. Průměrné infekční období v asymptomatických a symptomatických třídách jsou  $1/\gamma_A$ , respektive  $1/\gamma_I$ . Tito jedinci získají trvalou imunitu a přesunou se do zotavené třídy  $R$ . Tento předpoklad je platný pouze pro studium prvního ohniska, neboť dodnes není známo, jak dlouho trvá přirozená imunita a již byly potvrzeny případy reinfekce koronavirem.

Model SEAIR je navržen ke studiu rané fáze propuknutí nemoci a proto nepředpokládá žádné aplikování intervencí ke kontrole šíření nemoci COVID-19. V

mnoha zemích však zdravotní úřady zavedly nouzová hygienická opatření týkající se nefarmaceutických intervencí. Například se jednalo o nošení roušek na veřejnosti, omezení sociálních kontaktů, časté mytí rukou a tak podobně. Proto je nutné zahrnout do kompartmentových modelů i tyto skutečnosti. Zde je formulován model, který zahrnuje izolaci infekčních jedinců a zmírňující opatření, která snižují počet kontaktů mezi jednotlivci:

$$\dot{S} = -\epsilon(t)(\beta_A A + \beta_I I)S \quad (2.35)$$

$$\dot{E} = \epsilon(t)(\beta_A A + \beta_I I)S - \sigma E \quad (2.36)$$

$$\dot{A} = (1 - p)\sigma E - \gamma_A A \quad (2.37)$$

$$\dot{I} = p\sigma E - \gamma_I I \quad (2.38)$$

$$\dot{Q} = \alpha\gamma_I I - \delta Q \quad (2.39)$$

$$\dot{H} = \delta(1 - \psi)Q - \gamma_H H \quad (2.40)$$

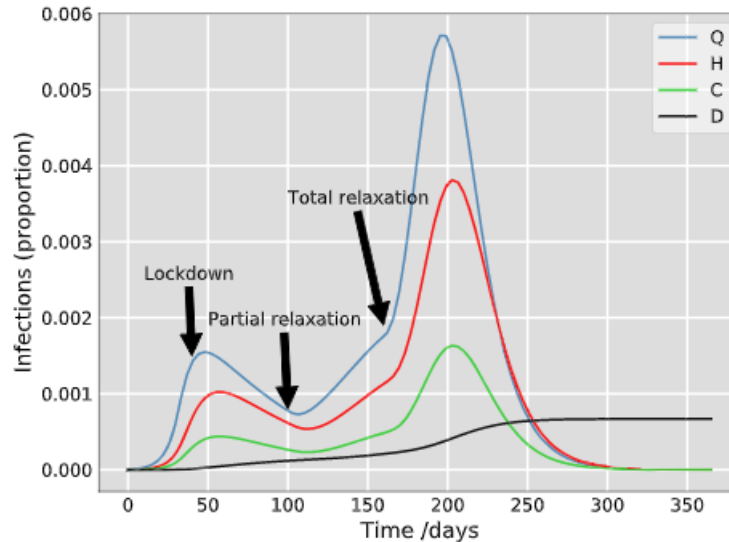
$$\dot{C} = \delta\psi Q - \gamma_C C \quad (2.41)$$

$$\dot{R} = \sigma_A A + (1 - \alpha)\gamma_I I + \gamma_H(1 - \mu)H + \gamma_C(1 - \mu)C \quad (2.42)$$

$$\dot{D} = \gamma_H \mu H + \gamma_C \mu C. \quad (2.43)$$

V modelu se u části  $\alpha$  symptomatických jedinců rozvinou závažné příznaky a jsou proto izolováni v domácí karanténě, což je kompartment Q, druhá frakce se zotaví a vstupují do třídy R. Průměrný čas, kteří jedinci stráví ve třídách H a C, což jsou jedinci hospitalizovaní nebo na jednotce intenzivní péče, je  $1/\gamma_H$  a  $1/\gamma_C$ , poté zlomek těchto jedinců  $\mu$  přejde do skupiny D. Na následujícím obrázku 2.15 je pak numerická simulace příkladu. V tomto případě se uvažuje, že prvních 40 dní nebyla zavedena žádná opatření, poté byl zaveden přísný lockdown, tedy zákaz pohybu a to přibližně na dva měsíce. Po tomto období došlo k částečnému uvolnění opatření, což způsobí nový přírůstek počtu nakažených a vyvolá to druhou vlnu epidemie. Po dalších dvou měsících částečného omezení pohybu byla všechna opatření úplně zrušena, což způsobilo exponenciální nárůst infekce.





Obr. 2.15: Evoluce denních přírůstků ze skupiny jedinců Q, H, C a D v závislosti na zpřísnování a uvolňování protiepidemiologických opatření, převzato z [17]

Reprodukční číslo  $R_0$  je indikátorem závažnosti epidemie a nástrojem pro odhad úsilí potřebného k vymýcení nemoci. Pokud je reprodukční číslo větší než 1, ale alespoň  $R_0 - 1$  z těchto jedinců je chráněno přirozenou imunitou, nebo imunitou získanou z vakcíny, pak epidemie nemůže růst. Za těchto podmínek je značná část populace imunní a poskytuje tak nepřímou ochranu těm, kteří jsou stále náchylní k nemoci. Typický infekční jedinec tedy v průměru nevyvolá více než jednu sekundární infekci a je vytvořena imunita stáda. Ne všechny vakcíny mají ale účinnost 100%. Pokud zdravotnické úřady očkují část populace vakcínou s účinností  $\psi$  a zbývající část populace je náchylná k nemoci, pak je  $R_v = sR_0 + (1 - \psi vR_0)$  průměrný počet infekcí způsobený typickou infekční osobou v této částečně imunizované populaci. Minimální úroveň vakcinace potřebná k vymýcení nemoci je tedy  $v = q/\psi = (1 - 1/R_0)/\psi$ .

RNA viry přirozeně časem mutují a většina mutací je v epidemiologickém kontextu irelevantní. Z velkého množství mutací SARS-CoV-2, které kolují po světě, se zdravotní experti v době vzniku této studie, což byl duben 2021, obávali hlavně tři mutací a to varianta B.1.1.7, která byla poprvé identifikována ve Spojeném království a přenáší se rychleji než jiné varianty. Dále Jihoafrická varianta B.1.351 a brazilská varianta P.1, která obsahuje některé další mutace, které mohou být schopny překonat imunitu získanou po infekci jinými variantami. Současné vakcíny byly vyvinuty před objevením nových mutací, tudíž není známa účinnost vakcín na výše uvedené varianty.

Vědci v této publikaci srovnali základní epidemiologické modely s různými mo-

difikacemi, aby co nejlépe vystihli chování koronaviru v závislosti na protiepidemiologických opatřeních a různých farmaceutických intervencích. Zároveň také dokázali důležitost základních epidemiologických modelů a jejich důležitost, při kritickém vyhodnocení krizových plánů, zároveň ale poukázali na fakt, že je stále potřeba vynaložit značné úsilí ke zlepšení dosavadní epidemiologie, aby bylo lidstvo v budoucnu lépe připraveno zvládat případné epidemie [17].

## 2.5 Další modely

### 2.5.1 Modifikovaný model SIRD pro severní a jižní státy Indie

V této studii se vědci z univerzit v Indii, Brazíli a Spojeném království zabývali úpravou jednoduchého modelu SIRD, aby předpověděli šíření nemoci COVID-19 v severních a jižních státech Indie [18]. Analyzovali data od 30. ledna 2020 do 24. října 2020, kdy indická vláda postupně zaváděla mnoho preventivních opatření, aby omezila šíření viru. V modelech byla populace rozdělena do čtyř podpopulací, konkrétně:

- S, tedy jedinci náchylní k nemoci
- I, tedy jedinci infekční
- R, neboli jedinci uzdravení
- D, neboli jedinci, kteří nemoci podlehlí

Tento model tedy předpokládá, že jedinec, který nemoc prodělal, se buď uzdravil, nebo zemřel. Model byl aplikován konkrétně na 17 států a unijních území. Matematicky je vyjádřen:

$$\Delta S = \frac{-\beta SI}{N} \quad (2.44)$$

$$\Delta I = \left(\frac{\beta SI}{N}\right) - \gamma I - \delta I \quad (2.45)$$

$$\Delta R = \gamma I \quad (2.46)$$

$$\Delta D = \delta I. \quad (2.47)$$

Změna celkového počtu případů je dána vztahem:

$$C_t = I_t + R_t + D_t, \quad (2.48)$$

celkový počet obyvatel je pak označen písmenem N. Po úpravě rovnic lze získat nový vztah pro přesnější výpočet hodnoty  $\beta$  jako:

$$\beta = \left(\frac{\Delta C}{I}\right) * N / (N - C). \quad (2.49)$$

Státu/území	Model SIRD		Modifikovaný model SIRD	
	$R^2$	$R^2$ po vyhlazení	$R^2$	$R^2$ po vyhlazení
Andhrapradéš	-0.6385	-67.4244	0.1028	0.9991
Čandígarh	-0.554	-0.357	-0.3091	0.9971
Dillí	-0.9048	0.7416	-0.9087	0.9259
Haryana	-0.571	-0.6185	-0.4425	0.9979

Tab. 2.1: Přehled koeficientu  $R^2$  pro model SIRD, převzato z [18]

Pro ostatní parametry pak:

$$\gamma = \frac{\Delta R}{I} \quad (2.50)$$

$$\delta = \frac{\Delta D}{I}. \quad (2.51)$$

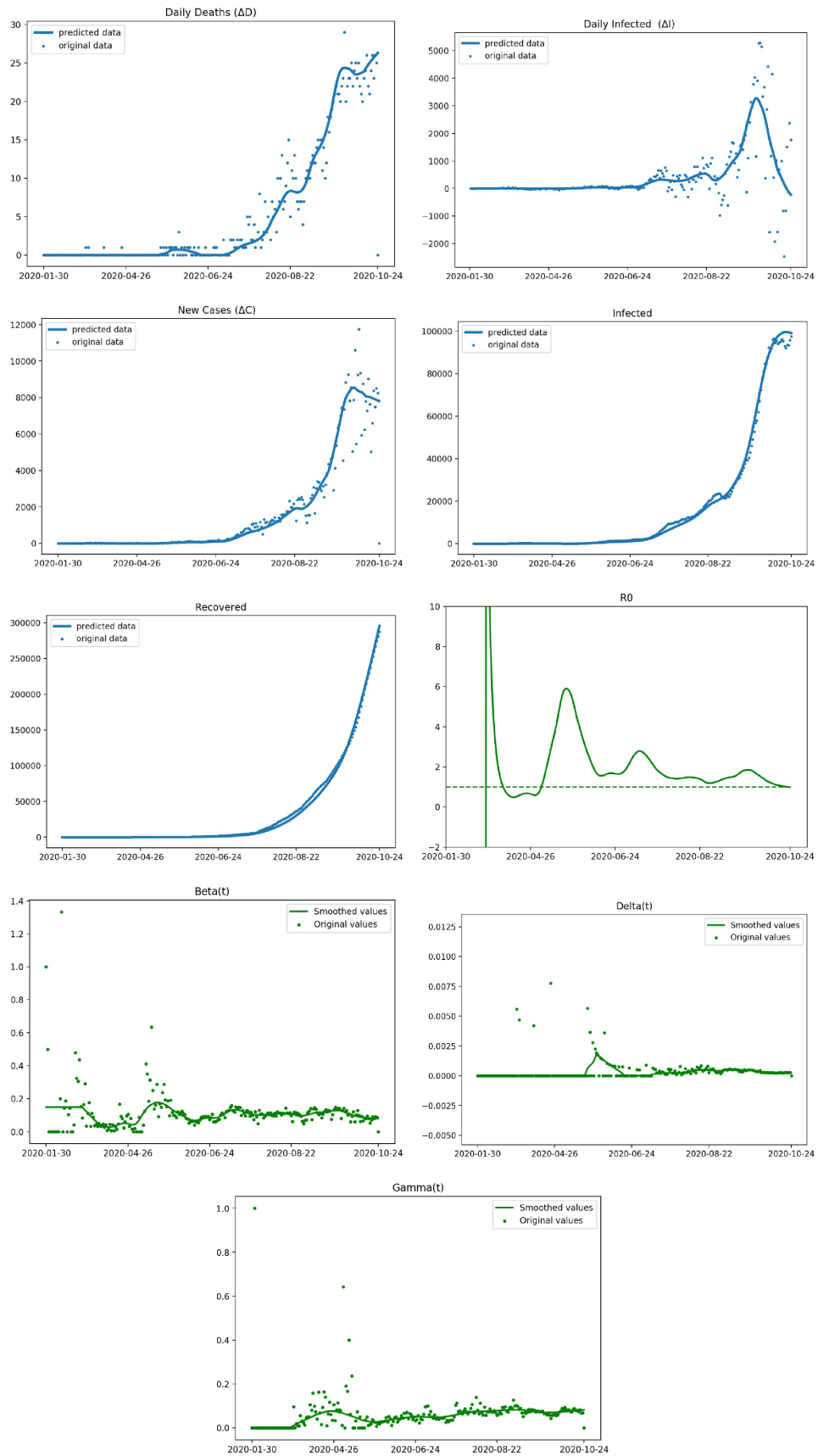
Pro vyhlazení dat je použitý nástroj regresní analýzy *Locally Weighted Scatterplot Smoothing*, který vytvoří hladkou linii v grafu, aby bylo možné sledovat vztah mezi proměnnými a předvídat jejich trendy. Parametry se ale vyhlazují až poté, co změna celkového počtu případů  $C_t$  přesáhne 100. Pro měření přizpůsobivosti modelu se využívá koeficient  $R^2$ . Pro dokonalou předpověď by se koeficient  $R^2$  rovnal 1, může nabývat kladných i záporných hodnot. Pro ukázkou je v tabulce 2.1 uveden přehled koeficientu  $R^2$  pro několik států Indie a to pro model SIRD i upravený model SIRD před a po vyhlazení.

Na základě vývoje počtu nakažených v Indii byly státy rozděleny do tří kategorií:

- Státy těžce zasažené nemocí COVID-19
- Státy vykazující druhou a třetí vlnu nových případů
- Státy vykazující podobné trendy

Model SIRD ve srovnání s reálnými daty je znázorněn na obrázku 2.16. Jedná se o stát Kerala v Indii, kde byl také potvrzen první případ nákazy v Indii. Grafy postupně znázorňují denní počet úmrtí, denní počet nakažených, počet nových případů, infekční a uzdravené. Originální data jsou znázorněny přerušovaně, predikovaná data spojitou čarou. Dále je zde pak reprodukční číslo  $R_0$  a parametry  $\beta$ ,  $\delta$  a  $\gamma$ , kde přerušovaně jsou opět originální hodnoty, spojitou čarou jsou hodnoty vyhlazené.

Model byl dále aplikován například na státy Haryana, Dillí nebo Karnataka. Bylo zjištěno, že závažně byly postiženy právě státy Kerala a Haryana, zatímco Dillí vyvolalo druhou a třetí vlnu nových případů. Zbývající státy vykazovaly pouze mírný dopad epidemie.



Obr. 2.16: Vývoj epidemie COVID-19 ve státě Kerala

## 2.5.2 Dynamika epidemie COVID-19 za využití modelu SEIR

Modely SEIR, které se často využívají k modelování epidemie COVID-19, nezachycují přesné rozložení časů, které daný jedinec stráví v určitých fázích epidemie, což se v této studii snaží pomocí maticových modelů zlepšit Alastair Grant, vědec z univerzity ve východní Anglii [7].

Model SEIR seskupuje všechny infekční jedince a jedince, kteří byli nemoci vystavení, do jednotlivých oddílů. Přejít jedinců z jednoho kompartmentu je vyjádřen jako převrácená hodnota průměrného času, který jedinec strávil v prvním kompartmentu. Modely tedy nesledují informace o době, kdy byl jedinec vystaven nemoci nebo se stal infekčním.

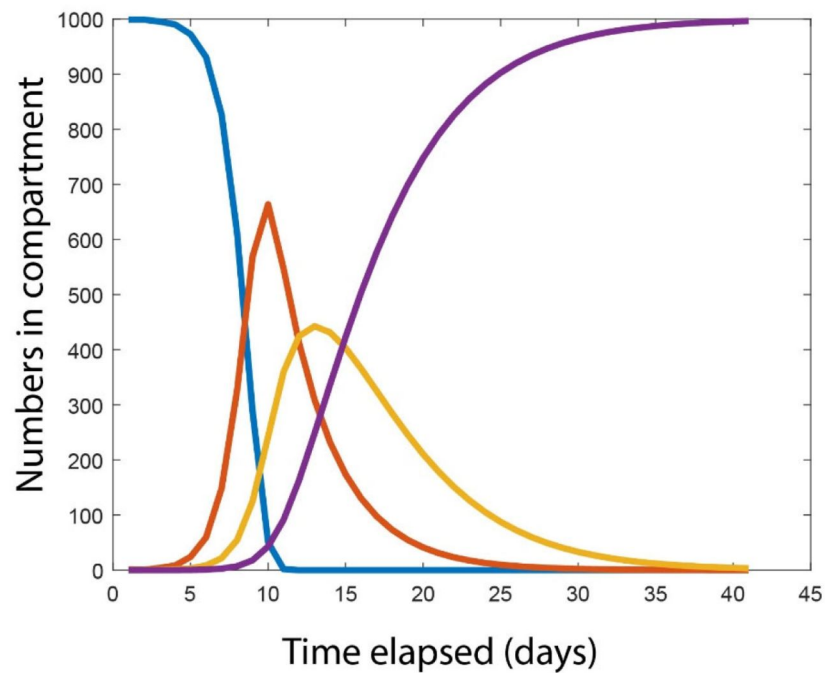
Řešením je využití maticového modelu identifikující jedince, kteří strávili různou dobu v kompartmentech E a I, ale takovým způsobem, který může zahrnovat libovolnou dobu trvání fáze. Počet jedinců v každém kompartmentu a doba, jakou tam strávili, je vyjádřena vektorem, který je v každém časovém kroku násoben maticí, na jejíž diagonále je pravděpodobnost setrvání v daném stavu a na subdiagonále je pravděpodobnost přesunu do dalšího stavu. Pro model s inkubační dobou 1 až 2 dny, infekčním obdobím 3 až 4 dny a žádnou úmrtností by matice mohla vypadat následovně:

$$\begin{bmatrix} S \\ E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \\ I_3 \\ I_4 \\ R \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S \\ E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \\ I_3 \\ I_4 \\ R \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 - X & & & & & & & & 0.003 & 0.01 \\ & X & & & & & & & & \\ & & 0.9 & & & & & & & \\ & & & 0.1 & 1 & & & & & \\ & & & & & 1 & & & & \\ & & & & & & 1 & & & \\ & & & & & & & 0.7 & & \\ & & & & & & & & 0.277 & 0.99 & 1 \end{bmatrix}$$

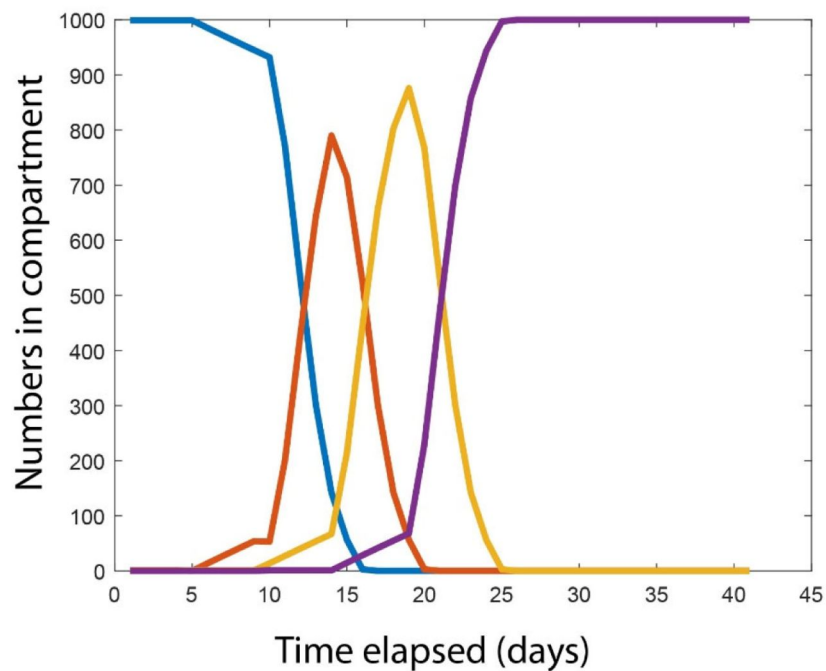
kde X je pravděpodobnost infekce jedince náchylného k nemoci. 10 % jedinců se stane infekčním po jednom dni, zatímco zbytek se stane infekčním po 2 dnech. Existuje zároveň 1% šance, že se infikovaný jedinec uzdraví aniž by získal imunitu a vstoupí opět do skupiny S. Ostatní jedinci zůstávají v kompartmentu R neomezeně dlouho.

Na následujících obrázcích je znázorněn průběh epidemie pro populaci 1000 jedinců s jedním nakaženým. Inkubační doba je dána jako 4 dny a doba infekční jako 5 dní. V běžném modelu SEIR, který je znázorněn na obrázku 2.17, se počet jedinců vystavených nemoci zvýšil ještě před pátým dnem, ačkoliv prvotní nakažený jedinec se infekčním ještě nestal. Naproti tomu maticový model na obrázku 2.18 správně předpovídá, že počet jedinců vystavených nemoci nevzrůstá až do pátého dne. Poté dochází k lineárnímu nárůstu počtu exponovaných jedinců až do desátého dne, následuje exponenciální růst.

Maticový model byl dále aplikován na model publikovaný Yaqingem Fangem a kolektivem [3], který modeloval epidemii ve městě Wuhan.



Obr. 2.17: Časový vývoj epidemie - model SEIR, převzato z [7]



Obr. 2.18: Časový vývoj epidemie - maticový model SEIR, převzato z [7]

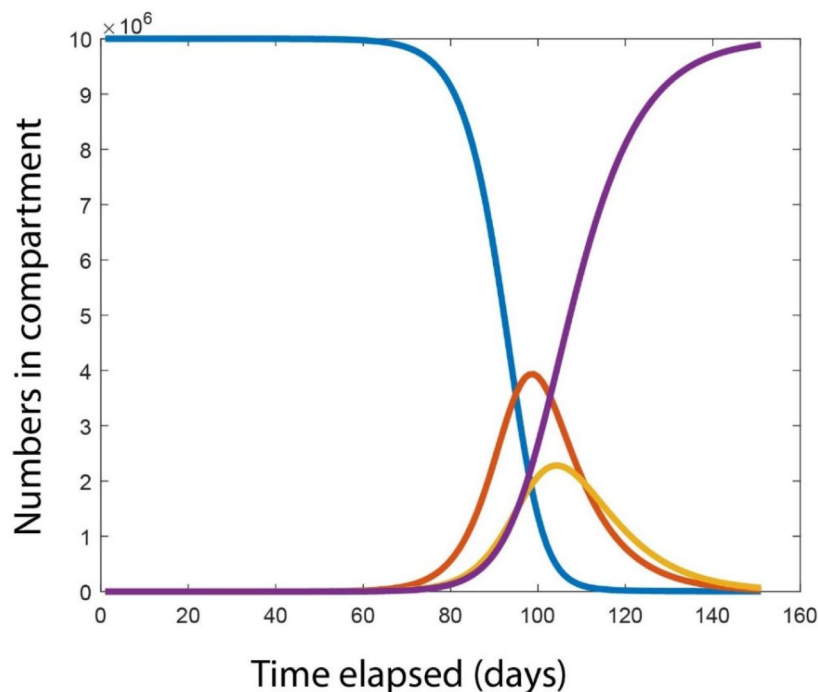
Model je definovaný rovnicemi:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta \frac{S}{N} I \quad (2.52)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta \frac{S}{N} I - \omega E \quad (2.53)$$

$$\frac{dI}{dt} = \omega E - \gamma I \quad (2.54)$$

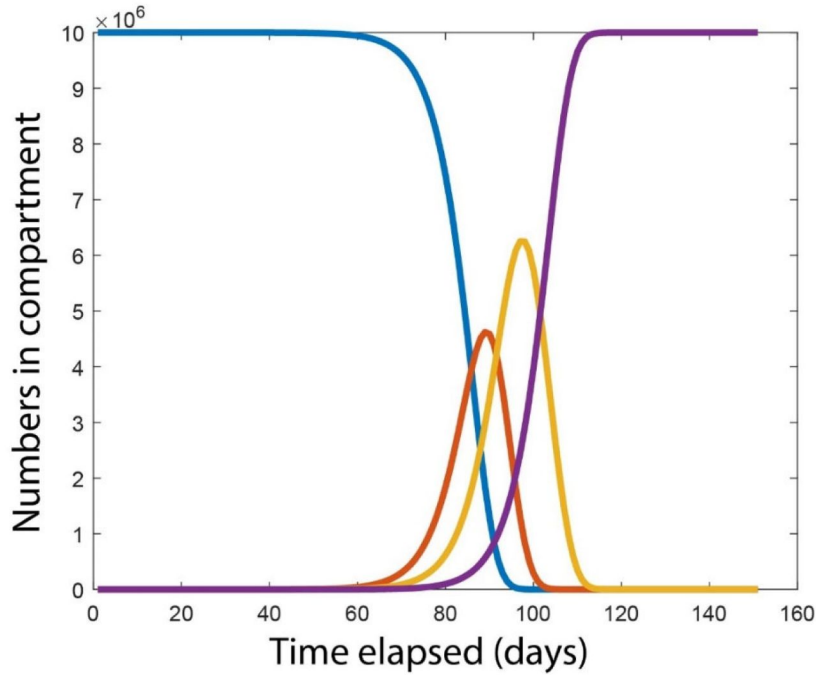
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (2.55)$$



Obr. 2.19: Model SEIR s parametry modelu [3], převzato z [7]

Diskrétní časový model za použití matic si vede ve srovnání s běžným poměrně špatně, nicméně při sledování dynamiky již funguje podstatně lépe. Model epidemie s použitím parametrů z modelu Fang a kolektiv na obrázku 2.19 dosáhne vrcholu 104. den (skupina infekčních jedinců je znázorněna žlutě), zatímco maticový model 2.20 dosahuje vrcholu 97. den epidemie a vrchol je téměř trojnásobný.

Tento model dokazuje, že jednoduché SEIR modely podhodnocují podíl populace, která bude infikována při vrcholu epidemie. Pokud však k odhadu parametrů model využívá časové řady onemocnění, mohou být odhady příliš pesimistické. Standardní modely zároveň přeceňují účinnost karantény a podceňují význam včasné detekce.



Obr. 2.20: Maticový model SEIR s parametry modelu [3], převzato z [7]

### 2.5.3 Epidemický model SIPHERD a jeho aplikace pro Indii

V rámci predikování chování nemoci COVID-19 v Indii publikovali tři vědci z Velloorského institutu technologií model SIPHERD, který odráží charakteristiky COVID-19, jako vliv protiepidemických opatření nebo možnost šíření nemoci od jedince, který nevykazuje příznaky [15].

V tomto modelu je populace rozdělena do kompartmentů S (tedy jedinci náchylní k nemoci), I (tedy jedinci vykazující symptomy), P (tedy jedinci asymptomatictí), H (jedinci hospitalizovaní s nemocí), E (jedinci, kteří byli nemoci vystaveni), R (jedinci vyléčení) a D (jedinci, kteří na nemoc zemřeli). Diferenciální rovnice pak model popisují následovně:

$$\frac{dS}{dt} = -S(\alpha E + \beta I + \gamma P + \delta H) \quad (2.56)$$

$$\frac{dE}{dt} = S(\alpha E + \beta I + \gamma P + \delta H) - (\mu + \xi_I + \xi_P)E \quad (2.57)$$

$$\frac{dH}{dt} = \mu(E + P) + \nu I - \sigma H(t - t_R) - \tau H(t - t_D) \quad (2.58)$$

$$\frac{dI}{dt} = \xi_I E - (\nu + \omega)I \quad (2.59)$$



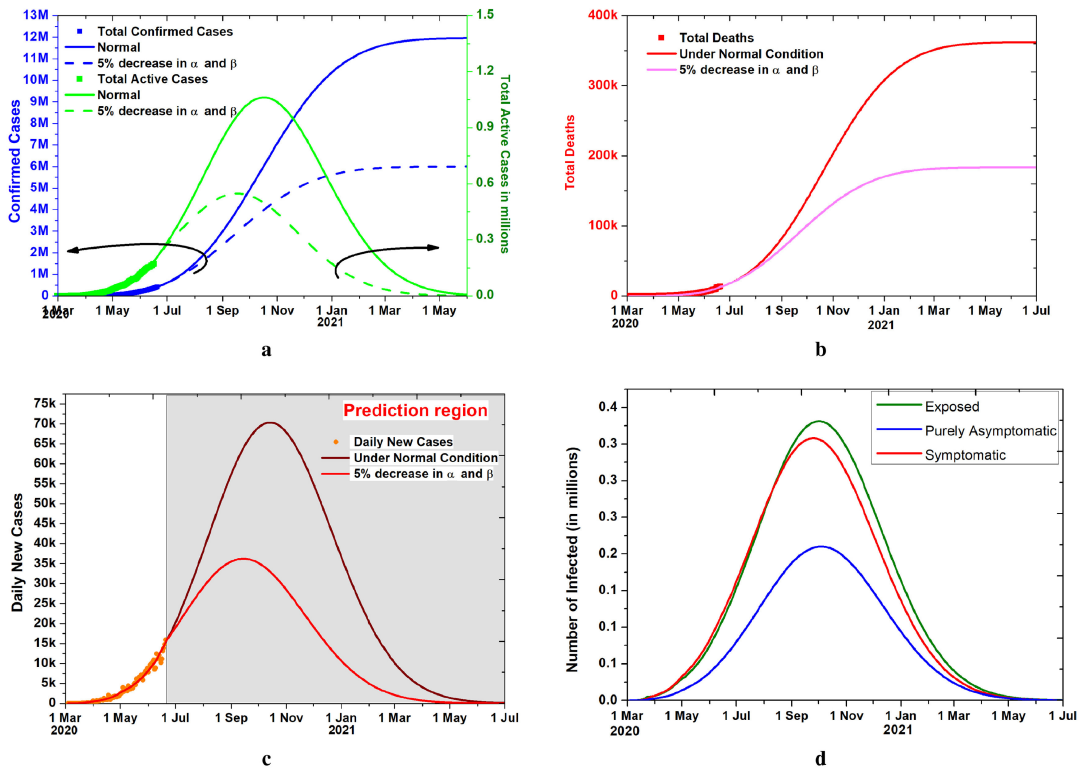
$$\frac{dP}{dt} = \xi_P E - (\mu + \eta)P \quad (2.60)$$

$$\frac{dR}{dt} = \omega I + \eta P + \sigma H(t - t_R) \quad (2.61)$$

$$\frac{dD}{dt} = \tau H(t - t_D), \quad (2.62)$$

kde  $t_R$  a  $t_D$  jsou zpoždění spojené s uzdravením a úmrtím s ohledem na aktivní případy  $H$ .

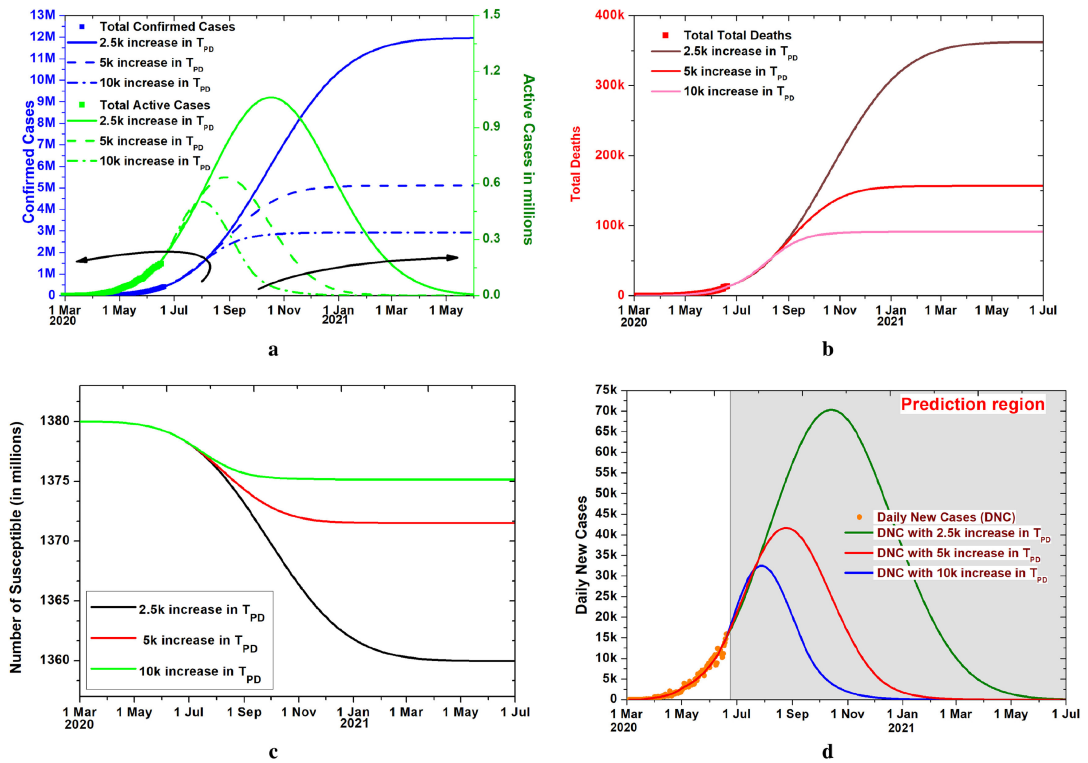
Model byl aplikován na data v Indii od 4. března 2020 do 20. června 2020, následně se získanými parametry je spuštěn na 500 dní. Dále jsou aplikovány dva scénáře, kdy v jednom jsou zavedena přísná protiepidemická opatření a parametry  $\alpha$  a  $\beta$  klesnou o 5 % a v druhém nikoliv. Porovnání obou scénářů je na obrázku 2.21



Obr. 2.21: Porovnání modelu SIPHERD s opatřeními a bez nich, převzato z [15]

Dále je v modelu zahrnutý vliv zvýšené intenzity testování, což je na obrázku 2.22.

Model SIPHERD, který pracuje kromě symptomatických jedinců i s jedinci asymptomatickými a jedinci vystavenými nemoci, ukazuje významný vliv zvýšeného testování. Pokud by intenzita testů zůstala stejná jako na začátku epidemie v



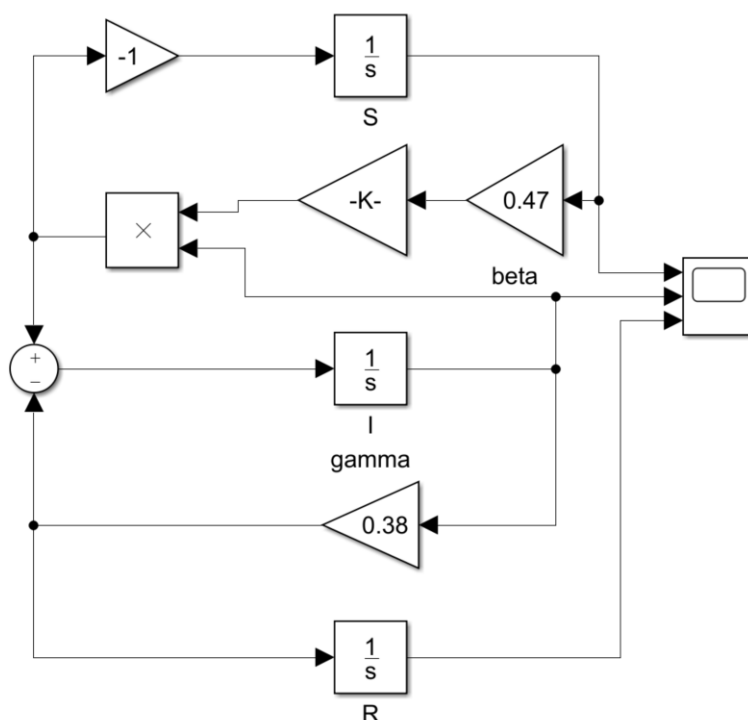
Obr. 2.22: Model SIPHERD s vlivem testování, převzato z [15]

Indii, byl by celkový počet nakažených po skončení nemoci 15 miliónů, ale pokud by se zvýšil počet testů na 10 000 za den, vedlo by to ke snížení počtu nemocných o více než 9 milionů a o 270 000 méně mrtvých.

### 3 Simulace modelů v prostředí Simulink

Určité modely, které jsou popsány v práci výše, byly odsimulovány v prostředí Simulink. Jedná se o grafické prostředí programu MATLAB pro modelování a simulaci [19]. Konkrétně to byly jednoduché modely SIR a SEIR a dále model SIDARTHE, který představili vědci pro simulaci vývoje epidemie COVID-19 v Itálii [6].

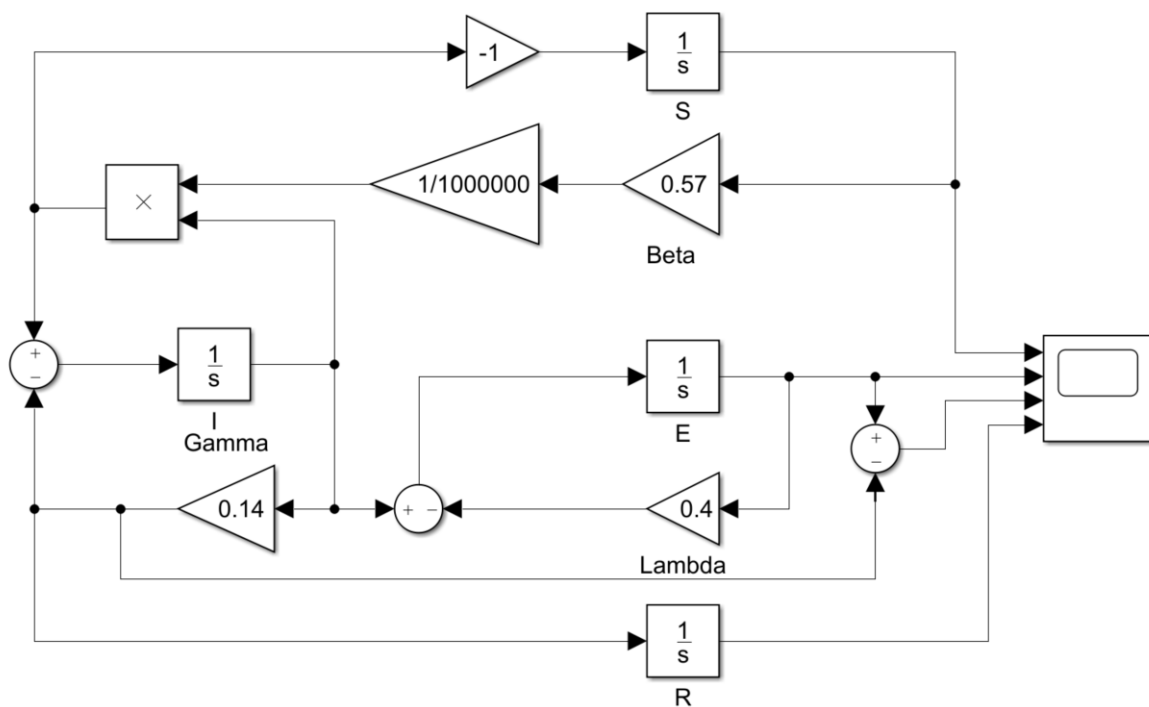
Všechny sestavené modely v Simulinku vždy vychází z diferenciálních rovnic, kterými jsou definovány. Jsou řešeny pomocí bloků zvané Integratory (hranatý blok se zlomkem  $\frac{1}{s}$ ), který realizuje numerickou integraci vstupního signálu. Pro řešení diferenciálních rovnic vstupuje do daného bloku levá strana rovnice, tedy první derivace v čase. Trojúhelníkové bloky, označované jako Gain, pak vyjadřují koeficienty, kterými se hodnoty násobí. Výstup bloku Integrator, což je hledaný časový průběh proměnné, vstupuje do bloku Scope, který zobrazí žádané křivky. Samotné řešení diferenciálních rovnic probíhá pomocí funkce *ode45*, která je využita i pro optimalizaci parametrů popsanou níže. Model SIR v Simulinku je znázorněn na obrázku 3.1 a jeho průběh pak například na obrázku 1.1.



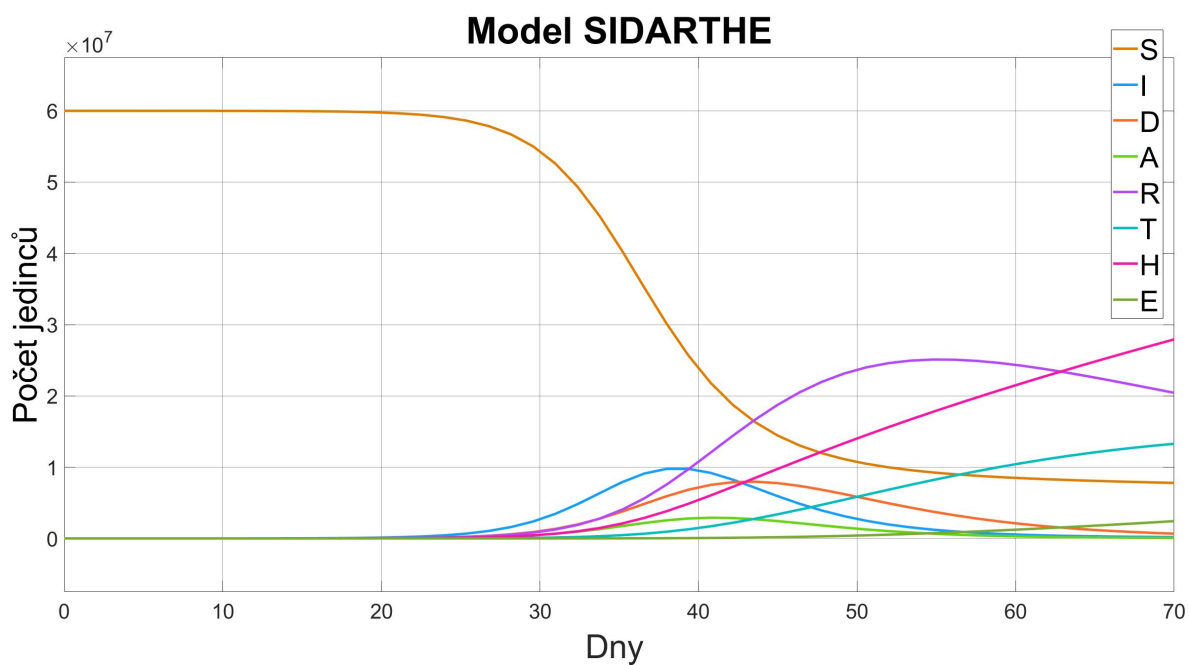
Obr. 3.1: Model SIR v prostředí Simulink

Model SEIR je sestaven obdobně jako SIR, jen přibývá blok E, jehož výstup ovlivňuje i hodnotu skupiny I. Znázorněn je na obrázku 3.2, průběh na obrázku 1.7.

Poněkud složitější na sestavení v prostředí Simulink je model SIDARTHE, který představili italsí vědci [6]. Zde je kompartmentů osm a 16 koeficientů, které je nutné

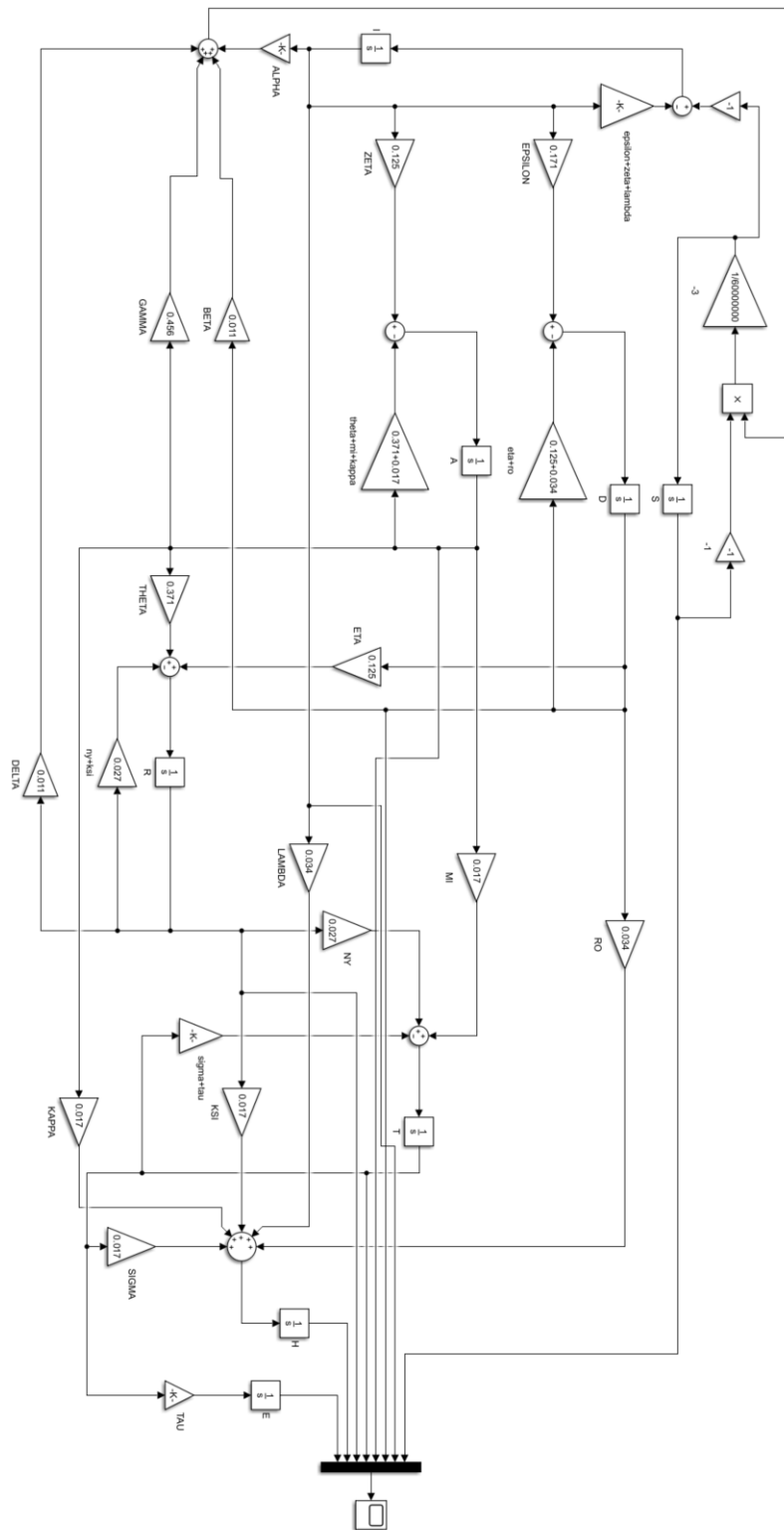


Obr. 3.2: Model SEIR v prostředí Simulink



Obr. 3.3: Průběh modelu SIDARTHE v prostředí Simulink

definovat, v tomto případě to bylo  $\alpha = 0,57$ ,  $\beta = \delta = 0,011$ ,  $\gamma = 0,456$ ,  $\epsilon = 0,171$ ,  $\theta = 0,371$ ,  $\zeta = \eta = 0,125$ ,  $\mu = 0,017$ ,  $\nu = 0,027$ ,  $\tau = 0,01$ ,  $\lambda = \rho = 0,034$  a  $\kappa = \xi = \sigma = 0,017$ . Simulace tohoto modelu je na obrázku 3.3, jeho schéma v Simulinku pak na obrázku 3.4.



Obr. 3.4: Model SIDARTHE v prostředí Simulink

## 4 Simulace základního epidemiologického modelu SIR

### 4.1 Šíření nemoci COVID-19 v České republice

První případy onemocnění ve světě byly nahlášeny 31. 12. 2019 z Wu-chanu v Číně a to u jedinců, kteří navštívili trh, kde se prodávaly ryby, mořské plody, kuřata, netopýři, svišti, ptáci a jiné živočišné produkty. Z Wu-chanu se nemoc rychle rozšířila po Číně i po celém světě. 30. ledna 2020 vyhlásila Světová zdravotnická organizace (WHO) globální stav zdravotní nouze a 11. března 2020 prohlásila šíření koronaviru za pandemii (tedy hromadný výskyt infekčního onemocnění velkého rozsahu zasahující více kontinentů) [22].

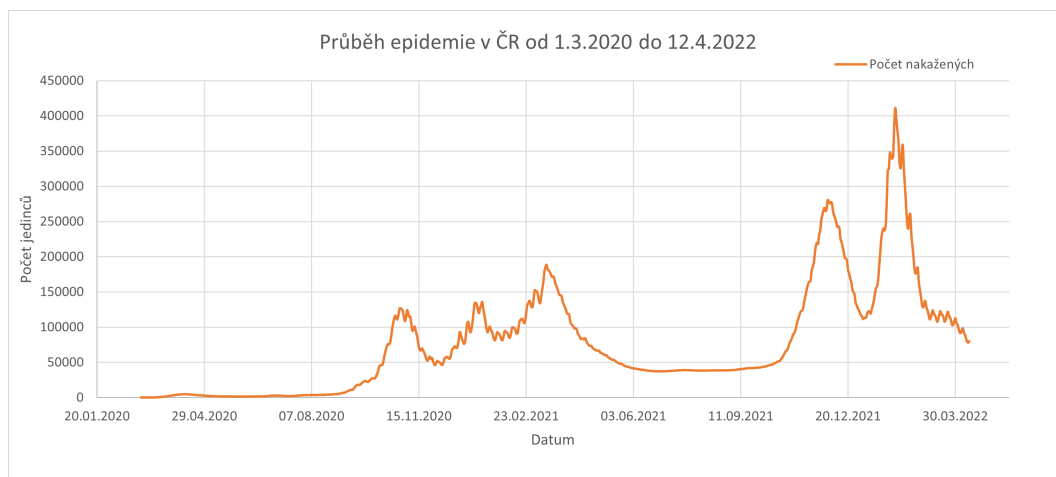
V České republice byly první testy při podezření na nákazu provedeny 27. ledna 2020, první případy byly potvrzeny 1. 3. 2020. Vláda České republiky v souvislosti s prokázaným výskytem koronaviru na území České republiky uzavřela 11. 3. 2020 školy, 12. 3. 2020 vyhlásila nouzový stav, 18. 3. 2020 pak bylo rozhodnuto o povinnosti nosit při pohybu a pobytu mimo bydliště ochranu dýchacích cest a do 1. 4. 2020 byl zakázán volný pohyb osob na území celé České republiky. 22. 3. 2020 zemřel první pacient s nemocí COVID-19 v České republice [21].

První vlna epidemie v České republice vyvrcholila asi 11. 4. 2020, kdy bylo evidováno 4738 nakažených. Počet uzdravených jedinců poté začal převažovat nad počtem nově nakažených jedinců a v průběhu května a června roku 2020 se počet nakažených jedinců držel mezi 2000 a 2500. Počet nakažených pak začal opět stoupat během letních prázdnin 2020 [12].

Do 12.4.2022 bylo v České republice asi 6 vln epidemie, přičemž přesný počet nelze přesně určit, neboť počet nakažených jedinců už nikdy neklesl na nulu a nedá se tedy jednoznačně říci, kde končí jedna vlna a začíná druhá. Průběh epidemie v České republice (respektive vývoj počtu nakažených jedinců) je znázorněn na obrázku 4.1. Jak lze z grafu vidět, první vlna není v porovnání s ostatními téměř vůbec zřetelná. Za celou první vlnu si nemocí prošlo asi 7 000 jedinců, což je méně než 0,1 % z celkového počtu obyvatel České republiky.

### 4.2 Odhad parametrů modelu SIR - teoretický výpočet

Pro simulaci průběhu epidemie COVID-19 v České republice budeme uvažovat základní kompartmentový model SIR, který je popsán v textu výše. Model uvažujeme



Obr. 4.1: Vývoj epidemie nemoci COVID-19 v ČR od 1.3.2020 do 12.4.2022

bez vitální dynamiky, tedy že se nemoc modeluje v krátkém časovém úseku, kam se nepromítnou narození a zemřelí jedinci [8].

Z diferenciální rovnice modelu lze dostat rovnici pro základní reprodukční číslo  $R_0$  ve tvaru:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}, \quad (4.1)$$

kde  $N$  označuje celkovou populaci a  $\beta$  a  $\gamma$  jsou již známé parametry.

Základní reprodukční číslo  $R_0$  udává, jak se epidemie bude dále šířit, pokud by nedošlo k zavedení opatření. Naopak v případě, kdy se opatření k zamezení šíření epidemie promítnou do výpočtu reprodukčního čísla  $R_0$  získáme takzvané efektivní reprodukční číslo  $R_t$ . Pokud je reprodukční číslo menší než 1, pak počet nově nakažených jedinců bude klesat, pokud je naopak vyšší než 1, nemoc se bude dále šířit. Pro nemoc COVID-19 se reprodukční číslo udává v rozmezí 1,4 - 3,9. Pro modelování zde bude využit odhad reprodukčního čísla pomocí výpočtu z německého Institutu Roberta Kocha. Odhad  $R_0$  se získá podílem dvou sedmidenních součtů nově nakažených osob, které jsou vzájemně posunuty o průměrnou délku sériového intervalu, což je období mezi nástupem příznaků u nakažlivého jedince a prvním nástupem příznaků u nakažené osoby. Pro koronavirus se tento interval udává jako pět dní [16].

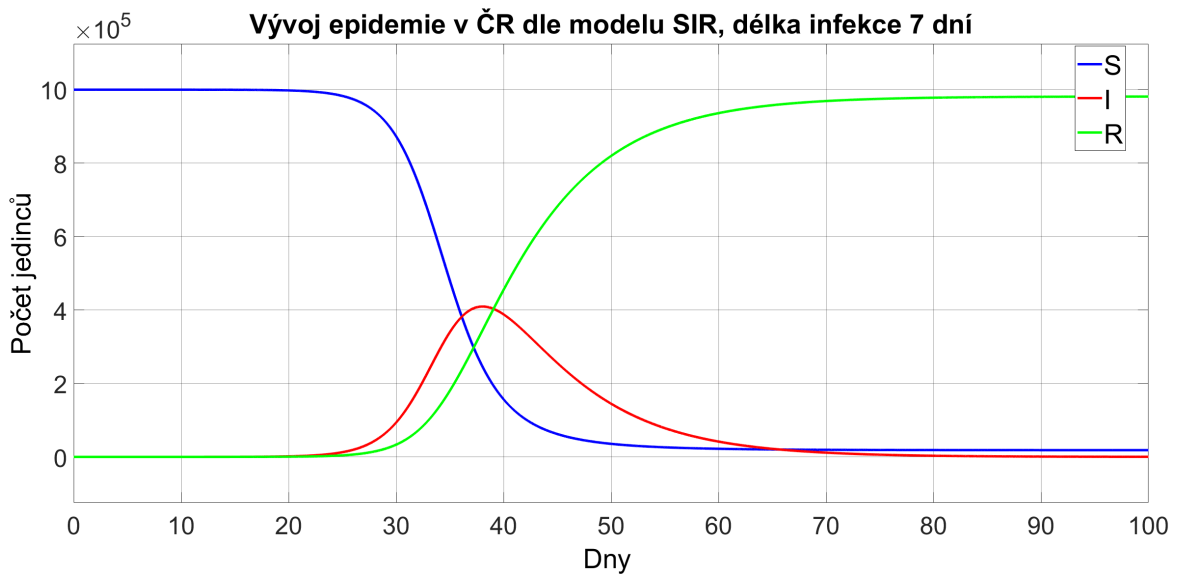
Teoretický odhad parametrů epidemiologické situace v České republice bude proveden pro první vlnu, tedy období od 1.3.2020 do 30. 6. 2020. Pro simulaci budeme uvažovat, že počet obyvatel v České republice k 1. 3. 2020 byl 10 693 939 [2] a pro získání detailnější křivky budou data přepočítány na 1 000 000 obyvatel. Tedy například, jestliže byl 1. 3. 2020 počet nakažených jedinců roven 3, pak na 1 000 000 obyvatel bude 0,28 nakažených.



Pro odhad reprodukčního čísla  $R_0$  byl použit již zmíněný výpočet z Institutu Roberta Kocha. Pro koronavirus se uvádí průměrná délka sériového intervalu jako 5 dní, součet nově nakažených od prvního potvrzeného případu dne 1. 3. 2020 je 27, součet nově nakažených dalších sedm dní při posunu o sériový interval je 108. Pro výpočet reprodukčního čísla se tedy použije vzorec:

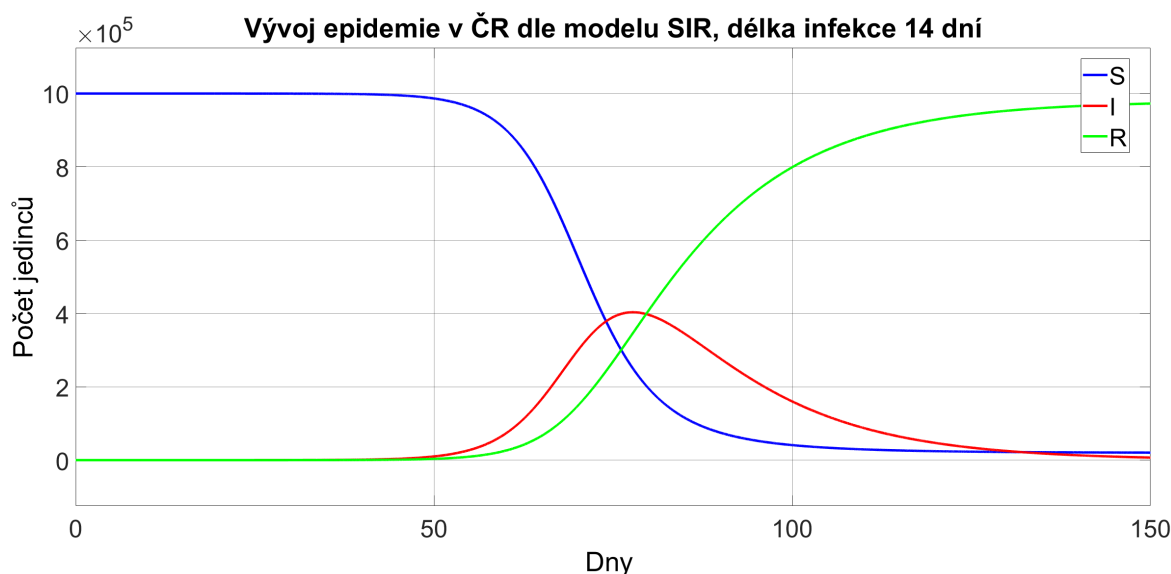
$$R_0 = X_{6-12}/X_{1-6}, \quad (4.2)$$

kde  $X_{1-6}$  značí nově nakažené v období 1.3.2020 - 6.3.2020 a  $X_{6-12}$  značí nově nakažené v období 6.3.2020 - 12.3.2020. Po dosazení dostaneme, že základní reprodukční číslo  $R_0$  je rovno číslu 4. Dále budeme uvažovat dva případy, a to pokud trvá infekční období 7 nebo 14 dní (v jistých případech může nákaza trvat mnohem déle, takový případ zde ale uvažovat nebudeme). Pokud by infekce trvala 7 dní, pak hodnota parametru  $\gamma$ , definovaná jako převrácená hodnota infekčního období, bude rovna  $\gamma = 0,14$ . Pokud bychom uvažovali délku infekce jako 14 dní, hodnota parametru bude  $\gamma = 0,07$ . Z parametru  $\gamma$  a reprodukčního čísla  $R_0$  lze vypočítat i poslední chybějící parametr  $\beta$  a to z rovnice:  $\beta = R_0\gamma$ . Po dosazení dostaneme  $\beta_7 = 0,57$  a  $\beta_{14} = 0,28$ , kde indexy udávají, zda uvažujeme trvání infekce jako 7 nebo 14 dní.



Obr. 4.2: Simulace epidemie v ČR v případě, kdy uvažujeme trvání infekce 7 dní

V modelu, kdy uvažujeme délku infekce 7 dní nastává vrchol dříve a to již 37. den epidemie s 409 500 nakaženými 4.2. Pro model, kdy uvažujeme délku trvání infekce jako 14 dní, nastává vrchol epidemie až 77. den od propuknutí s 403 400 nakaženými 4.3. Vzhledem k tomu, že pro lépe zřetelné výsledky jsme uvažovali celkovou populaci

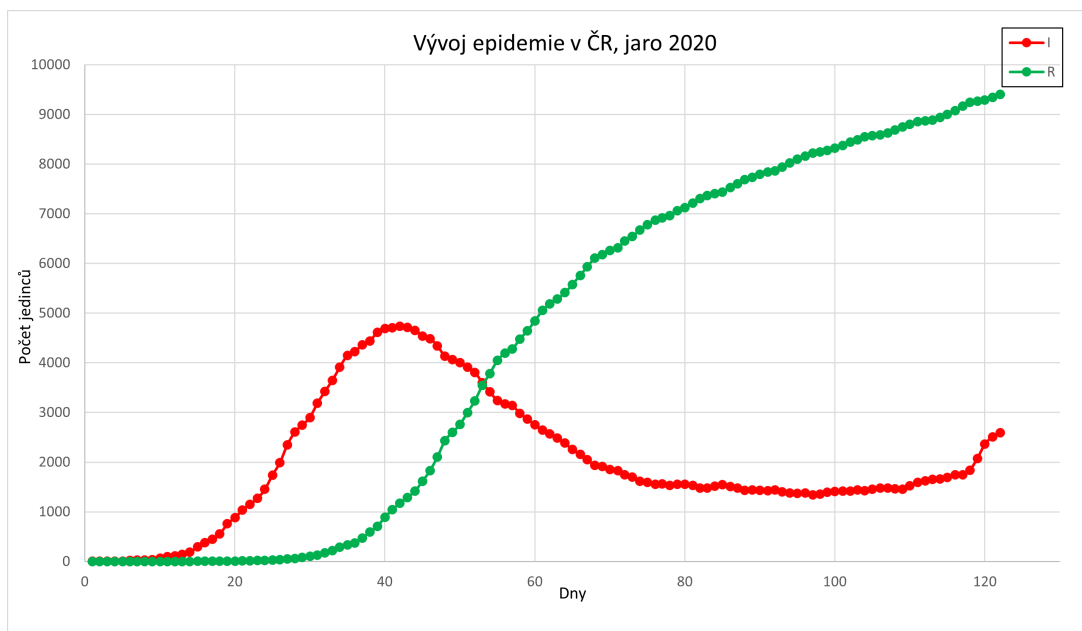


Obr. 4.3: Simulace epidemie v ČR v případě, kdy uvažujeme trvání infekce 14 dní

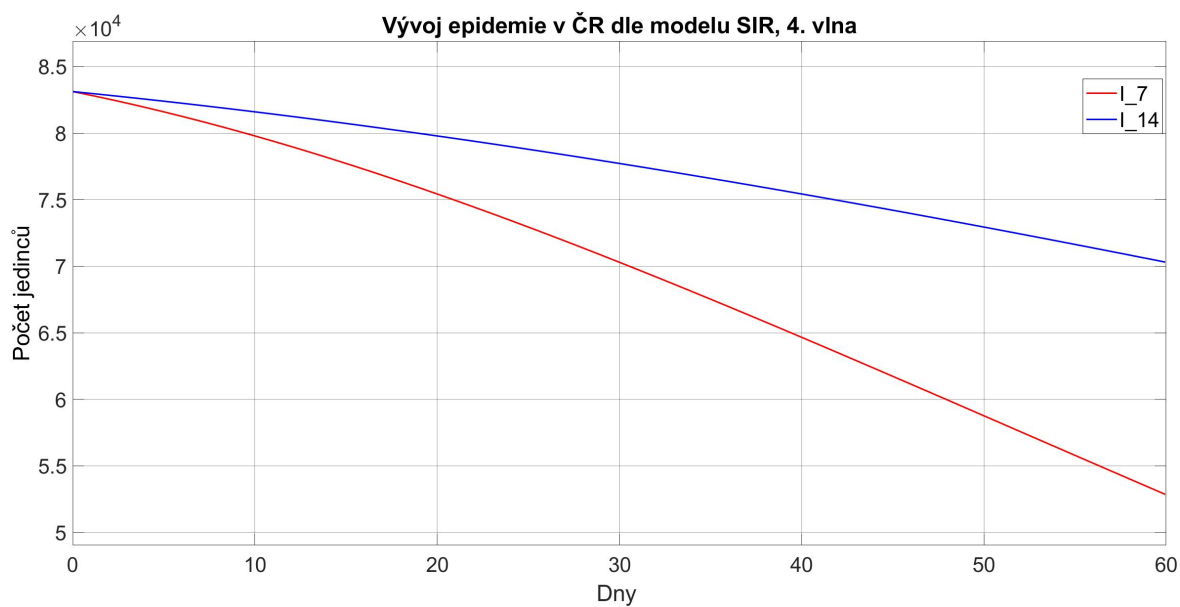
1 milion obyvatel, po přepočtu dostaneme, že celkový počet nakažených by byl 4 379 168, respektive 4 313 934 nakažených pro infekci trvající 14 dní.

Pokud výsledky ze simulace srovnáme se skutečnými daty, které jsou znázorněny na obrázku 4.4, zjistíme, že tvarem křivky je skutečné situaci více podobný model, kdy uvažujeme délku infekce 7 dní. Vrchol zde nastal pouze o pět dní dříve, než tomu bylo ve skutečnosti. Naopak u situace 14 denní nemoci je vrchol zpožděn o 35 dní, tedy o více než měsíc. Také pokles je zpožděn, zatímco u prvního případu je 122. den (tedy na konci června) již epidemie ukončena, u druhého případu křivka S ještě stále klesá. Co však neodpovídá skutečnosti ani v jednom případě je počet nakažených jedinců. V obou případech je během vrcholu epidemie nakaženo přes 4 miliony obyvatel, zatímco ve skutečnosti bylo během první vlny epidemie zároveň nakaženo nejvíce 4738 obyvatel.

Z odhadu parametrů popsaného níže vyplynulo, že model SIR lze nejlépe využít na simulaci 4. vlny epidemie v ČR, tedy v období přibližně od 24.1.2021 do 15.4.2021, proto byl tento teoretický výpočet parametrů aplikován i na tuto vlnu. Reprodukční číslo na počátku této vlny bylo  $R_0 = 1,011$ , prvních 7 dní přibylo 44 984 nových případů a v o pět dní posunutém sedmidenním intervalu byl přírůstek 45 505 případů. Hodnoty pro parametr  $\gamma$  zůstávají stejné, tedy  $\gamma_7 = 0,14$ , respektive  $\gamma_{14} = 0,07$ . Pro parametry  $\beta$  pak hodnoty budou  $\beta_7 = 0,1415$  a  $\beta_{14} = 0,0707$ . Po simulaci modelu, znázorněné na obrázku 4.5, zjistíme, že s těmito hodnotami parametrů ani v jednom případě nedošlo k vypuknutí epidemie a počet nakažených  $I_0$ , který byl k 24.1.2021 83 117 již jen klesá. V době, kdy nastal vrchol této vlny v České republice, tedy asi 14. 3. 2021, byl počet nakažených 188 544, v simulaci



Obr. 4.4: Vývoj epidemiologické situace v ČR dle skutečných dat



Obr. 4.5: Simulace 4. vlny epidemie v ČR

Pořadí vlny	$\beta$	$\gamma$	Optimalizovaný počet obyvatel
1. vlna, 1.3.2020 - 15.5.2020	0,63	0,44	96 320
2. vlna, 8.9.2020 - 30.11.2020	0,528	0,44	10 173 000
3. vlna, 7.12.2020 - 24.1.2021	0,41	0,369	9 946 400
4. vlna, 24.1.2021 - 15.4.2021	0,218	0,186	10 406 000
5. vlna, 30.9.2021 - 5.1.2022	0,266	0,189	11 443 000
6. vlna, 10.1.2022 - 28.2.2022	0,387	0,31	9 870 814

Tab. 4.1: Přehled optimalizovaných parametrů

je však tento den počet nakažených 73 190, pro případ kdy uvažujeme délku trvání infekce 14 dní, a 59 350 pro případ, kdy uvažujeme délku infekce 7 dní. Tento teoretický výpočet se tedy v obou uvažovaných případech ukázal jako velmi nepřesný a nespolehlivý.

### 4.3 Odhad parametrů v prostředí MATLAB

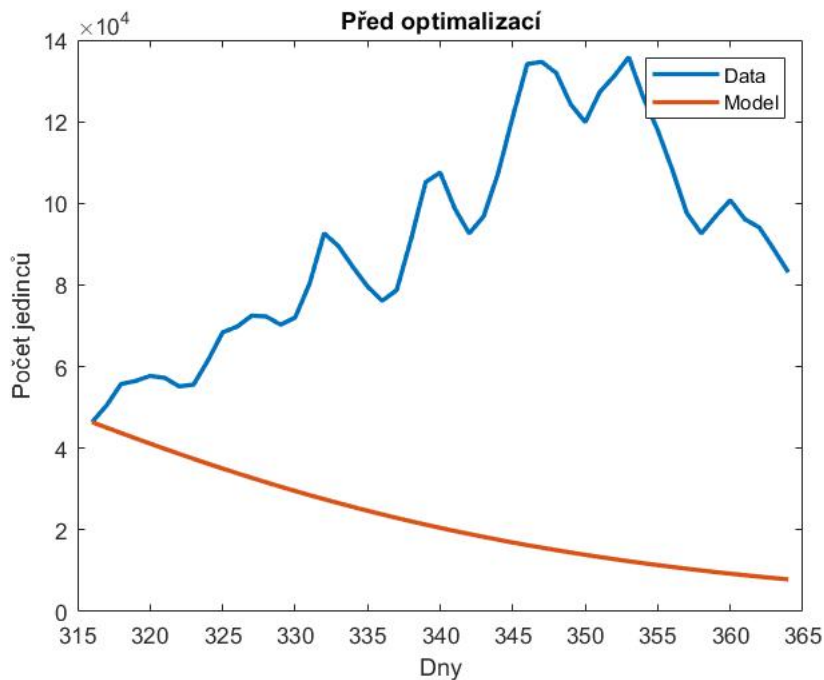
Jak lze vidět z výše uvedeného, odhad parametrů nelze provést pouze na základě teoretického výpočtu, respektive výsledek bude značně nepřesný. Zároveň je odhad parametrů důležitý pro zpětnou reprodukci epidemie a lze jej také využít pro krátkodobé předpovědi. Pro optimalizaci parametrů epidemiologického modelu SIR byl implementován algoritmus v prostředí MATLAB, který na základě dostupných dat odhaduje parametry modelu, aby se co nejvíce přiblížily skutečným hodnotám.

Algoritmus využívá funkce prostředí MATLAB ode45, což je metoda středního řádu, která řeší diferenciální rovnice na určitém časovém intervalu pro vstupní podmínky. Je založena na metodě Runge-Kutta a k výpočtu potřebuje pouze řešení v bezprostředně předcházejícím časovém bodě [5]. Výsledkem této funkce jsou proměnné T a Y, kde T je časový interval a Y je matice řešení výstupní veličiny. Optimalizace pak probíhá pomocí funkce fminsearch, což je metoda, která vyhledává lokální extrémy funkcí [4]. Výsledkem jsou pak optimalizované parametry  $\beta$  a  $\gamma$  a také počet obyvatel, pro který daný model bude fungovat nejpřesněji.

Odhad parametrů byl proveden celkově pro 6 vln epidemie v České republice. Jak již bylo zmíněno výše, první vlna epidemie je velmi malá, což se také projevilo na optimalizaci parametrů pro tuto vlnu. Výsledné parametry byly  $\beta = 0,63$ ,  $\gamma = 0,44$  a počet obyvatel by musel být přibližně 96 320.

Pro ostatní vlny byl odhad parametrů vzhledem k počtu obyvatel poněkud přesnější, konkrétní hodnoty jsou zobrazeny v tabulce 4.1.

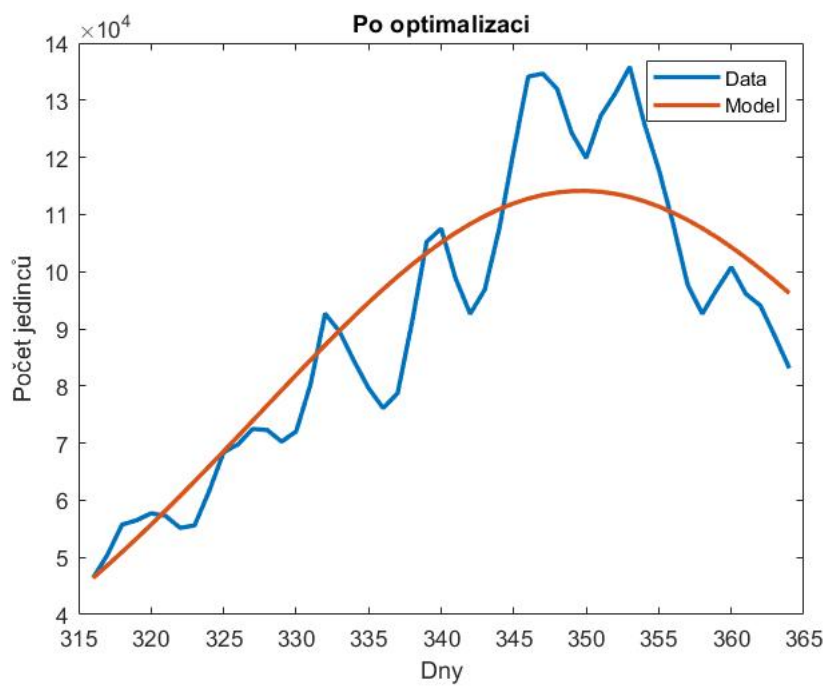
Účinnost optimalizace lze vidět na obrázcích 4.6 a 4.7, na ose x jsou znázorněny dny, kdy první den byl 27. 1. 2020, tedy první den datové sady [12]. Na prvním



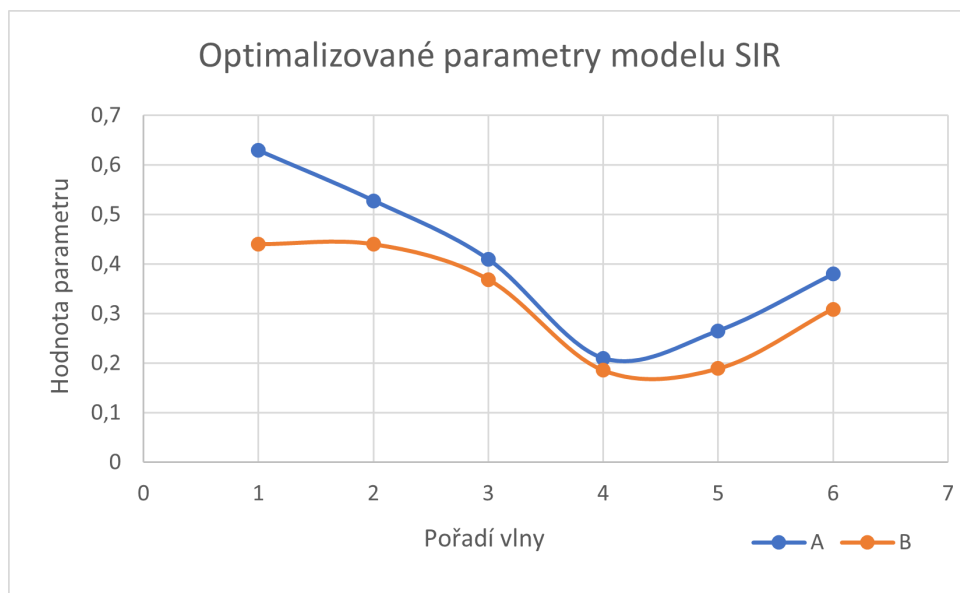
Obr. 4.6: 3. vlna epidemie v ČR před optimalizací

obrázku jsou reálná data třetí vlny epidemie a průběh modelu SIR před optimalizací parametrů. Vstupem do modelu byl reálný počet nakažených jedinců, vyléčených jedinců, jedinců náchylných k nemoci a parametry  $\beta$  a  $\gamma$ , jejichž hodnoty byly upravovány na základě výsledků optimalizace tak, aby se výsledný počet obyvatel co nejvíce přiblížil skutečnosti. Na druhém obrázku je pak průběh třetí vlny po optimalizaci. Optimalizovaná křivka je zcela hladká, naproti tomu reálné hodnoty vykazují pokles a růst. To může být způsobeno počtem testů, které byly prováděny, neboť v pracovním týdnu, tedy od pondělí do pátku, bylo prováděno více testů, než o víkendu [12]. Model má také pevně danou dobu, kterou je jedinec nakažený a po jaké době se vyléčí. Ve skutečnosti se však uzdravení jedince určovalo na základě jiných prostředků. Na počátku epidemie se infekce jedince vyvracela negativním výsledkem testu, v pozdějších fázích to bylo po uplynutí určité doby, většinou 14 dní. Tato lhůta však platila pouze pro jedince v domácí izolaci, ti, kteří kvůli nákaze museli být hospitalizováni, byli do kategorie R zahrnuti až poté, co se skutečně vyléčili [12].

Z optimalizovaných parametrů, které jsou vyneseny do grafu 4.8, lze vidět, že na sobě oba parametry závisí a oba buď v závislosti na předchozí vlně klesají nebo rostou. Nejmenší hodnoty dosáhly během čtvrté vlny, což byla také první vlna po poměrně rozsáhlém očkování obyvatel České republiky. Na začátku této vlny, tedy 24. 1. 2021, bylo naočkováno alespoň 1 dávkou vakcíny proti nemoci COVID-19 197 270



Obr. 4.7: 3. vlna epidemie v ČR po optimalizaci



Obr. 4.8: Vývoj optimalizovaných parametrů

obyvatel a 15. 4. 2021 to již bylo 1 565 576 obyvatel [14]. Můžeme tedy uvažovat vliv a účinnost očkování, ale přestože očkování vakcínou proti nemoci COVID-19 stále pokračuje a ke dni 24. 5. 2022 bylo plně naočkováno téměř 6,5 milionu obyvatel, koronavirus prošel několika mutacemi, na které látky vyvinuté již v roce 2020 nemusí být účinné [9]. Byly také potvrzeny případy reinfekce [12], což model SIR neumí do simulace zahrnout.

Kromě modelu SIR byla realizována i optimalizace modelu SEIR, již však pouze pro čtvrtou vlnu, pro kterou se optimalizace modelu SIR nejvíce přiblížila skutečnosti. Vstupní parametry pro oba modely byly stejné, rozdílem u modelu SEIR byla hodnota pro parametr  $\lambda$ , tedy pravděpodobnost, s jakou se jedinec přesune ze skupiny E, kdy byl vystaven nemoci, do skupiny I, tedy infekční jedinec. Hodnoty pro  $\lambda$  byly upravovány zpětně na základě výsledků optimalizace, skutečnosti se nejvíce přiblížila optimalizace při hodnotě  $\lambda = 0.7$ . Optimalizace i parametru  $\lambda$  vracela ne-relevantní výsledky, proto byl parametr nastaven bez možnosti jeho optimalizace. Vstupní počet jedinců vystavených nemocí byl roven  $E_0 = 50000$ , což je asi o 30 000 jedinců méně, než bylo v dané době nakažených. Jedná se pouze o odhad, neboť nejsou dostupné statistiky jedinců pro Českou republiku, kteří přišli do styku s nakaženým jedincem. Výsledné optimalizované parametry jsou znázorněny v tabulce 4.2.

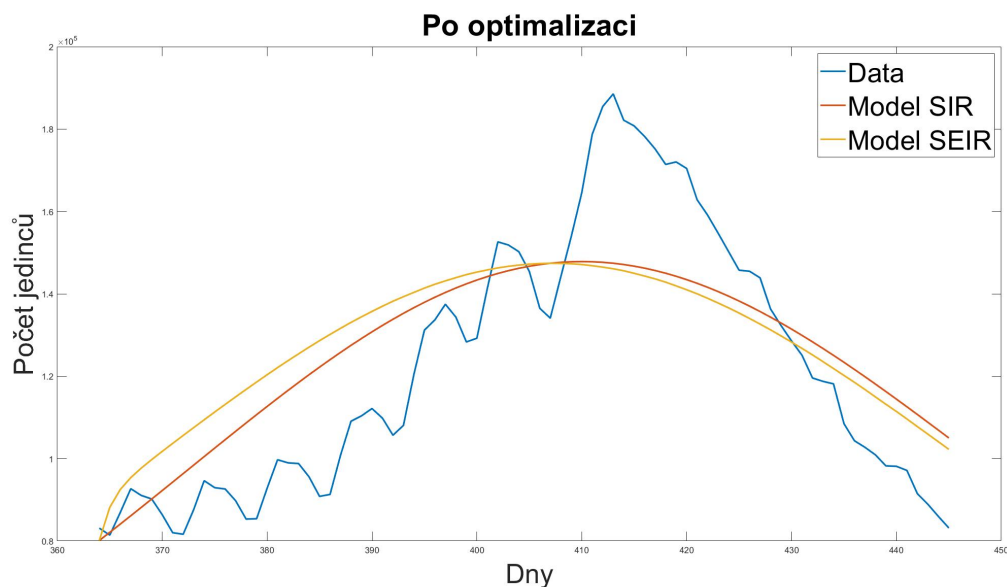
	$\beta$	$\gamma$	Optimalizovaný počet obyvatel
SIR model	0,2176	0,1859	10 406 000
SEIR model	0,2056	0,1874	9 872 000
rozdíl	0,012	0,0015	534 000

Tab. 4.2: Přehled optimalizovaných parametrů modelů SIR a SEIR pro 4. vlnu

Parametry z obou optimalizovaných modelů se od sebe liší pouze o tisíce až setiny, parametr  $\beta$  je větší pro model SIR, naopak hodnota parametru  $\gamma$  je větší u modelu SEIR. Rozdíl v počtu obyvatel je přes půl milionu, tedy asi 5 %. Průběh obou modelů je znázorněn na obrázku 4.9 společně se skutečnými daty. Opět zde dochází k tomu, že modely mají křivky vyhlazené, naopak skutečnost vykazuje různé výkyvy.

## 4.4 Vliv protiepidemických opatření

Poté, co se z Číny rozšířila nemoc COVID-19, se většina zemí snažila a nadále snaží zamezit šíření nemoci pomocí různých protiepidemických opatření. Během března a dubna roku 2020 byla zasažena celá Evropa a Spojené státy americké. Jednotlivé vlády přistupovaly k zavádění protiepidemických opatření odlišně a v jiné míře,



Obr. 4.9: Vývoj optimalizovaných modelů SIR, SEIR a skutečných hodnot

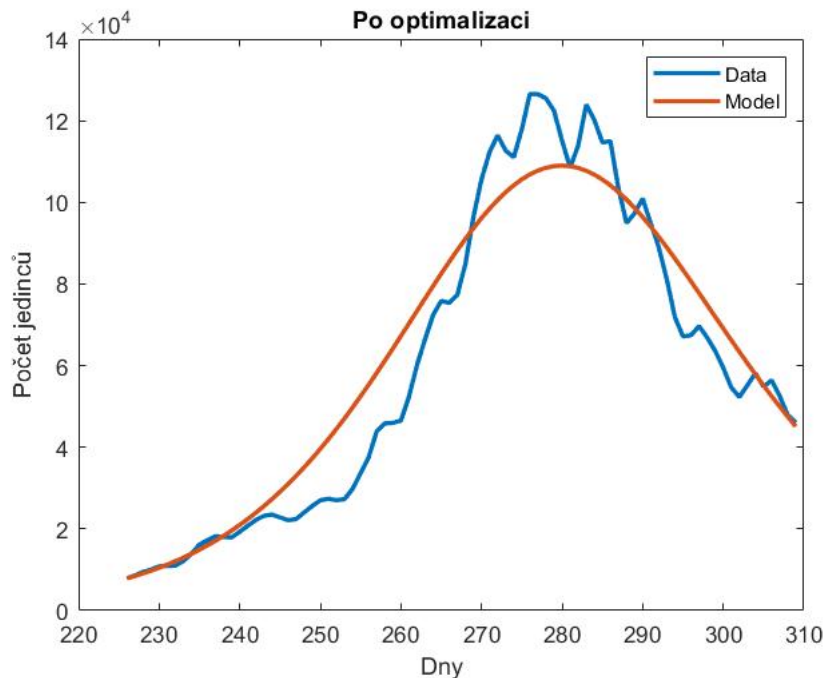
přesto mají některé znaky společné. Postupně byly zavírány hranice jednotlivých zemí nebo rušeny letecké spoje právě s nejvíce zasaženou Čínou, dále byly zavedeny například povinné respirátory v dopravě, zdravotnictví, ve službách a jinde. Byly zavírány školy, restaurace nebo vyhlášen úplný zákaz volného pohybu. Lidem byla doporučována práce z domu. Jedinci, kteří již byli testováni pozitivně, byli v kontaktu s hygienou z důvodu trasování osob, se kterými přišli do styku, aby se zamezilo dalšímu šíření nemoci a jedincům, kteří byli takto vytrasováni, byla nařízena karanténa. Bylo nařízeno i plošné antigenní testování v rámci prevence šíření nákazy.

Česká republika také přistoupila k zavedení protiepidemického systému, tzv. PES. Je to systém, který na základě vývoje denních hodnot a dalších ukazatelů epidemie COVID-19 určuje stupeň pohotovosti a jaká opatření je nutná zavést. Celkově je stupňů pět, kromě počtu nakažených sleduje například i vytíženost zdravotnického systému [13]. Koncem roku 2020 byly představeny očkovací látky proti nemoci. První dávky v České republice byly od společností Pfizer a Moderna, postupně byly vyvíjeny další, například od společností CureVac, Novavax, AstraZeneca nebo Johnson&Johnson. Nejdříve byly očkovány nejrizikovější skupiny, jako občané starší 60 let nebo lidé pracující ve zdravotnictví. Vláda České republiky se snažila motivovat občany k očkování a zároveň omezit šíření nákazy jako například omezením některých služeb pro neočkované jedince nebo nutnost hradit si testy [1].

Simulaci vlivu protiepidemických opatření byla provedena pro druhou vlnu epidemie, tedy v období od 8. 9. 2020 do 30. 11. 2020. V tomto období bylo zaváděno

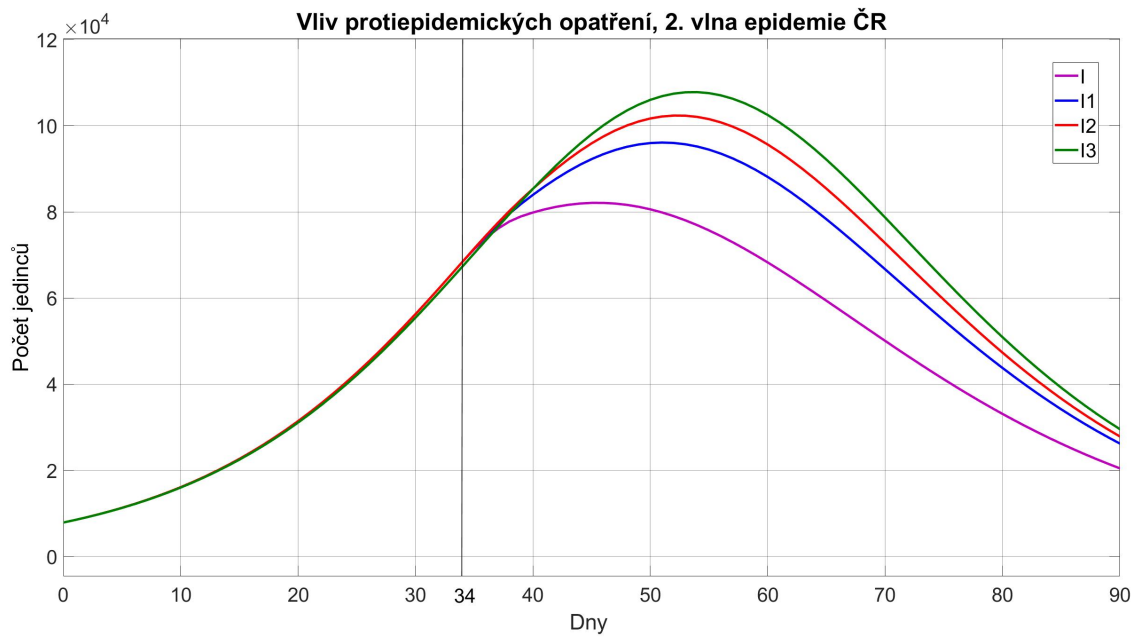


mnoho opatření, během září to bylo například omezení otevírací doby obchodů a služeb nebo povinnost nosit ochranu dýchacích cest do obchodů, prostředků hromadné dopravy a zdravotnických zařízení. Jedno z nerozsáhlejších omezení bylo zavedeno 14. 10. 2020 a jednalo se o zákaz shromažďování, zrušení společenských akcí, uzavření restaurací a služeb a především uzavření škol, což zasáhlo nejvíce občanů [10]. Protože provádíme simulaci na modelu SIR, který neumí reflektovat vliv protiepidemických opatření, je během simulování snižován parametr  $\beta$ . V modelu SIPHERD [15] bylo ukázáno, že i omezení šíření nemoci o 5 % má významný vliv. Parametr  $\gamma$  zůstane během simulace stále stejný, budeme uvažovat, že doba trvání infekce se během této vlny epidemie nemění. Co se však bude měnit je parametr  $\beta$ , ten je v optimalizovaném modelu roven  $\beta = 0.528$ . Optimalizovaný model v porovnání se skutečnými hodnotami je zobrazena na obrázku 4.10.



Obr. 4.10: Optimalizovaný model SIR pro 2. vlnu epidemie a skutečná data

Budeme uvažovat, že účinnost opatření sníží hodnotu parametru  $\beta$  o 1 % 2 % a 5 %. Již výše bylo popsáno, že interval od nákazy do nástupu příznaků je přibližně 5 dní, budeme tedy uvažovat, že parametr  $\beta$  bude snižován během pěti dní. Z hodnoty  $\beta = 0,528$  bude tedy parametr po pěti dnech snížen na  $\beta_5 = 0,502$ ,  $\beta_2 = 0,518$  a  $\beta_1 = 0,523$ , kde spodní index udává procentuální snížení. Na obrázku 4.11 je znázorněn průběh, křivka I, která dosahuje nejmenšího vrcholu zobrazuje snížení parametru  $\beta$  o 5 %, dále je to 2 %, 1 % a křivka s nejvyšším vrcholem  $I_3$  zobrazuje průběh modelu se stejnou hodnotou parametru  $\beta$  po celou dobu simulace.



Obr. 4.11: Vliv protiepidemických opatření na epidemii COVID-19

Snížení parametru ovlivnilo i dobu, kdy nastává vrchol epidemie. Při 5% vlivu je to 23. 10. 2020 s počtem nakažených 82 090. U 2% vlivu je to 29. 10. 2020 s 96 110 nakaženými, u 1% vlivu pak o den později, tedy 30. 10. 2020 se 102 400 nakaženými. Pokud by parametr zůstal na stejné hodnotě jako na počátku druhé vlny, nastal by vrchol 1. 11. 2021 a dosáhl by 107 800 nakažených, ve skutečnosti nastal vrchol epidemie 28. 10. 2020 s počtem nakažených 126 539. O účinnosti daných opatření se tedy dá spekulovat. Lze však jasně vidět, že pokud se podaří snížit šíření nemoci byť jen o 5 %, významně to sníží počet nakažených a vrchol epidemie nastane dříve.

# Závěr

Cílem této práce bylo podat přehled základních kompartmentových modelů v epidemiologii, seznámit se s několika provedenými studiemi epidemiologických nástrojů v souvislosti s nemocí COVID-19 a simulovat průběh onemocnění s dostupnými daty pro Českou republiku, optimalizovat parametry modelů a simulovat vliv protiepidemických opatření.

V první kapitole byly prezentovány jednoduché matematické modely jako SIR, SI, SIS a SEIR. U každého modelu byly představeny diferenciální rovnice, které ho charakterizují a jejich průběh byl vykreslen v prostředí Simulink v programu MATLAB.

Ve druhé kapitole bylo představeno šest studií se zaměřením na epidemiologické modely v souvislosti s nemocí COVID-19. V prvních dvou řešených studiích vytvořili vědci vlastní epidemiologické modely s ohledem na aktuální situaci a s tím, co ovlivňuje nákazu, infekčnost, délku trvání či závažnost onemocnění. Třetí studie pak popisuje jednoduchý model SIR s různými úpravami, které jsou prováděny pro dosažení více či méně přesných výsledků. Další dva modely modifikují známé modely SIRD a SEIR. Poslední řešená studie ke známým skupinám S, I, E, R a D přidává také jedince hospitalizované s nemocí a rozlišuje symptomatické a asymptomatické jedince.

Ve třetí kapitole a zároveň první kapitole praktické části bylo nastíněno simulování modelů v prostředí Simulink. Ve čtvrté kapitole byl nejdříve na modelu SIR proveden odhad parametrů pro první a čtvrtou vlnu epidemie v ČR pomocí výpočtu z Institutu Roberta Kocha reprodukčního čísla  $R_0$ . Následně pomocí  $\gamma$  parametru byl zjištěn potřebný parametr  $\beta$  a to pro dvě různě dlouhá uvažovaná období infekce. Zjištěné výsledky pak byly porovnány se skutečnými daty z České republiky, která se neshodovala s hodnotami získanými simulací. Model je velmi jednoduchý a odhad parametrů pouze výpočetně se ukázal jako nespolehlivý.

Pro 6 vln epidemie, které v České republice k dubnu 2022 nastaly, byla provedena optimalizace parametrů v programu MATLAB a to pomocí implementovaných funkcí *ode45* a *fminsearch*. Optimalizace první vlny ukázala, že pro správné fungování modelu SIR v tomto časovém období by musela mít Česká republika necelých 100 000 obyvatel, což dokazuje, že model neumí reflektovat velmi přísná opatření, která vláda České republiky zavedla hned zpočátku epidemie. Výsledky optimalizace pro další vlny se již více přibližují reálným datům, minimálně z pohledu počtu obyvatel. Nejlepší výsledky byly získány pro čtvrtou vlnu epidemie, což byla také první vlna po rozsáhlejší očkovaní proti nemoci COVID-19 na území České republiky. Pro tuto vlnu byla provedena optimalizace parametrů také u modelu SEIR. Hodnota parametru  $\lambda$  byla v algoritmu nastavena na pevnou hodnotu bez možnosti

její optimalizace. Protože se v České republice nevedou statistiky o počtu jedinců, kteří přišli do kontaktu s nakaženým jedincem, byla počáteční hodnota  $E_0$  nastavena na 50 000, což je o něco méně než v té době bylo infekčních jedinců. Přesto byly optimalizované parametry  $\beta$  a  $\gamma$  v porovnání s optimalizovanými hodnotami modelu SIR pro danou vlnu podobné.

Dále byl simulován vliv protiepidemických opatření na šíření nemoci COVID-19. Simulace byla provedena na druhou vlnu epidemie v České republice tím způsobem, že docházelo k poměrovému snížení parametru  $\beta$ , konkrétně o 1, 2 a 5 %. Původní parametr  $\beta$  vycházel z optimalizovaných výsledků, parametr  $\gamma$  zůstal beze změny. Ačkoliv procentuální snížení parametru dokázalo vliv na epidemii, konkrétně dobu jejího trvání a počtu nakažených při vrcholu, v porovnání se zavedenými opatřeními podhodnotila skutečnou situaci. Dalo by se tedy spekulovat o účinnosti konkrétního opatření.

## Literatura

- [1] COVID PORTÁL. *Informace o dostupných vakcínách* [online]. Poslední aktualizace 1. 3. 2022 [cit. 25. 5. 2022]. Dostupné z URL: <<https://covid.gov.cz/situace/informace-o-vakcine/informace-o-dostupnych-vakcinach>>
- [2] Český statistický úřad. *Stav a pohyb obyvatelstva v ČR - 1. - 3. čtvrtletí 2020* [online]. 2020, poslední aktualizace 14. 12. 2021 [cit. 26. 11. 2021]. Dostupné z URL: <<https://www.czso.cz/csu/czso/stav-a-pohyb-obyvatelstva-v-cr-1-3-ctvrtletí-2020>>
- [3] FANG, Y., NIE, Y., PENNY, M. *Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis*. 2020, poslední aktualizace 16. 3. 2020. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1002/jmv.25750>>
- [4] Funkce fminsearch. Mathworks [online]. [cit. 24. 5. 2022]. Dostupné z URL: <<https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/fminsearch.html>>
- [5] Funkce ode45. MathWorks [online]. [cit. 24. 5. 2022]. Dostupné z URL: <<https://uk.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html>>
- [6] GIORDANO, G., BLANCHINI, F., BRUNO, R., et al. *Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy*. 2020, poslední aktualizace 22. 4. 2020. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>>
- [7] GRANT, A. *Dynamics of COVID-19 epidemics: SEIR models underestimate peak infection rates and overestimate epidemic duration*. 2020, poslední aktualizace 2. 4. 2020. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20050674>>
- [8] HOLČÍK, J., FOJT, O. *Modelování biologických systémů: (vybrané kapitoly)*. Brno: Vysoké učení technické, 2001. Učební texty vysokých škol. ISBN 80-214-2023-5.
- [9] HOŘEJŠÍ, V. *COVID PORTÁL - Bude vakcína účinná i po mutaci viru?*, [online]. 2021, poslední aktualizace 27. 1. 2021 [cit. 24. 5. 2022]. Dostupné z URL: <<https://covid.gov.cz/situace/informace-o-vakcine/bude-vakcina-ucinna-i-po-mutaci-viru>>
- [10] Hospodářská komora České republiky *Sledujte vývoj událostí den po dni*, [online]. 2021, [cit. 24. 5. 2022]. Dostupné z URL: <<https://komora.cz/sledujte-vyvoj-udalosti-z-predeslych-dnu/>>

- [11] JIŘÍK, R. *Modely v biologii a epidemiologii*, [online]. Elektronická skripta VUT v Brně, 2006 [cit. 3.1.2022]. Dostupné z URL: <<https://moodle.vut.cz/course/view.php?id=242240>>
- [12] KOMENDA, M., PANOŠKA, P., BULHART, V., ŽOFKA, J., BRAUNER, T., HAK, J., JARKOVSKÝ, J., MUŽÍK, J., BLAHA, M., KUBÁT, J., KLIMEŠ, D., LANGHAMMER, P., DAŇKOVÁ, Š., MÁJEK, O., BARTŮŇKOVÁ, M., DUŠEK, L. *COVID-19 v ČR: Otevřené datové sady a sady ke stažení* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2020 [cit. 12.4.2022]. Dostupné z URL: <<https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/api/v2/covid-19>>. Vývoj: společné pracoviště ÚZIS ČR a IBA LF MU. ISSN 2694-9423.
- [13] KOMENDA, M., PANOŠKA, P., BULHART, V., ŽOFKA, J., BRAUNER, T., HAK, J., JARKOVSKÝ, J., MUŽÍK, J., BLAHA, M., KUBÁT, J., KLIMEŠ, D., LANGHAMMER, P., DAŇKOVÁ, Š., MÁJEK, O., BARTŮŇKOVÁ, M., DUŠEK, L. *PES: Proti epidemický systém ČR – stupně pohotovosti dle aktuální epidemiologické situace* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky, [cit. 24.5.2022]. Dostupné z URL: <<https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/pes>>. Vývoj: společné pracoviště ÚZIS ČR a IBA LF MU. ISSN 2694-9423.
- [14] KOMENDA, M., PANOŠKA, P., BULHART, V., ŽOFKA, J., BRAUNER, T., HAK, J., JARKOVSKÝ, J., MUŽÍK, J., BLAHA, M., KUBÁT, J., KLIMEŠ, D., LANGHAMMER, P., DAŇKOVÁ, Š., MÁJEK, O., BARTŮŇKOVÁ, M., DUŠEK, L. *Onemocnění aktuálně - COVID-19: Přehled vykázaných očkovaní v ČR* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2020 [cit. 24.5.2022]. Dostupné z URL: <<https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/vakcinace-cr>>. Vývoj: společné pracoviště ÚZIS ČR a IBA LF MU. ISSN 2694-9423.
- [15] MAHAJAN, A., SIVADAS, A N., SOLANKI, R. *An epidemic model SI-PHERD and its application for prediction of the spread of COVID-19 infection in India*. 2020, poslední aktualizace listopad 2020. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110156>>
- [16] Matematicko-fyzikální fakulta Univerzity Karlovy. *Matematika koronaviru: Tajemství čísla R*, [online]. 2020, poslední aktualizace 18.12.2020 [cit. 3.1.2022]. Dostupné z URL: <<https://www.matfyz.cz/clanky/matematika-koronaviru-tajemstvi-cisla-r>>
- [17] SALDAÑA, F., VELASCO-HERNÁNDEZ, J. X. *The trade-off between mobility and vaccination for COVID-19 control: a metapopulation modeling ap-*

- proach*. 2020, poslední aktualizace 11.12.2020. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20246538>>
- [18] SHRINGI, S., SHARMA, H., NARAYAN RATHIE, P., CHAND BANSAL, J., NAGAR, A. *Modified SIRD Model for COVID-19 Spread Prediction for Northern and Southern States of India*. 2021, poslední aktualizace 14. 5. 2021. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2021.111039>>
- [19] Simulink, The MathWorks, Inc. *Simulink*, [online]. Dostupné z URL: <<https://uk.mathworks.com/products/simulink.html>>
- [20] TSORI, Y., GRANEEK, R. *Epidemiological model for the inhomogeneous spatial spreading of COVID-19 and other diseases*. 2021, poslední aktualizace 19.2.2021. Dostupné z URL: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246056>>
- [21] VLÁDA ČESKÉ REPUBLIKY. *Vládní usnesení související s bojem proti epidemii koronaviru - rok 2020*, [online]. 2020, poslední aktualizace 30.12.2020 [cit. 28.12.2021]. Dostupné z URL: <<https://www.vlada.cz/cz/epidemie-koronaviru/dulezite-informace/vladni-usneseni-souvisejici-s-bojem-proti-epidemii-koronaviru---rok-2020-186#brezen>>
- [22] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Coronavirus disease (COVID-19)*, [online]. Poslední aktualizace 13. 5. 2021 [cit. 3. 1. 2022]. Dostupné z URL: <<https://www.who.int/covid-19>>

## 5 Elektronická příloha

Elektronická příloha obsahuje kódy programu MATLAB R2019b a modely vytvořené v prostředí Simulink. Dále je zde datový soubor `realdata_vse.csv`, který obsahuje statistiky počtu nakažených, zemřelých a další údaje. Kódy programu MATLAB jsou:

- `krit_SEIR.m` - řeší diferenciální rovnice modelu SEIR pomocí funkce `ode45`
- `krit_SIR.m` - řeší diferenciální rovnice modelu SIR pomocí funkce `ode45`
- `seir.m` - hlavní skript, ve kterém probíhá výpočet modelu SEIR pro zadané hodnoty, načtení reálných dat a pomocí funkce `fminsearch` optimalizuje parametry modelu SEIR
- `seir_funkce.m` - funkce pro model SEIR
- `SIR.m` - hlavní skript, ve kterém probíhá výpočet modelu SIR pro zadané hodnoty, načtení reálných dat a pomocí funkce `fminsearch` optimalizuje parametry modelu SIR
- `SIR1.m` - funkce pro model SIR

Modely vytvořené v prostředí Simulink jsou:

- `SEIR.slx` - model SEIR
- `SI_model.slx` - model SI
- `SIDARTHE.slx` - model italských vědců SIDARTHE
- `SIR_simulink.slx` - model SIR
- `SIR_vliv_opatreni.slx` - model SIR doplněný o vliv protiepidemických opatření pomocí podmínky `If`
- `SIS.slx` - model SIS