

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Modely SIR s očkováním



Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky
Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Jan Tomeček, Ph.D.**
Vypracoval(a): **Bc. Věra Krajšćáková**
Studijní program: N1101 Matematika
Studijní obor Matematika a její aplikace
Forma studia: prezenční
Rok odevzdání: 2019

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Autor: Bc. Věra Krajšćáková

Název práce: Modely SIR s očkováním

Typ práce: Diplomová práce

Pracoviště: Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

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

Rok obhajoby práce: 2019

Abstrakt: Práce se zabývá epidemiologickým modelem SIR s očkováním. V práci je představen model s konstantním očkováním, s pulzním očkováním s pevnými intervaly očkování a *state dependent* pulzním očkováním. V druhé části jsou očkovací přístupy aplikovány na model SIRS.

Klíčová slova: SIR, SIRS, konstantní očkování, pulzní očkování s pevnými intervaly očkování, *state dependent* pulzní očkování

Počet stran: 76

Počet příloh: 1

Jazyk: český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author: Bc. Věra Krajščíková

Title: The SIR model with vaccination

Type of thesis: Master's

Department: Department of Mathematical Analysis and Application of Mathematics

Supervisor: doc. RNDr. Jan Tomeček, Ph.D.

The year of presentation: 2019

Abstract: The thesis deals with description of an epidemic model SIR with vaccination. The models with constant vaccination, fixed time pulse vaccination and state dependent pulse vaccination are presented here. All vaccination strategies are applied to model SIRS in the second part of thesis.

Key words: SIR, SIRS, constant vaccination, fixed time pulse vaccination, state dependent pulse vaccination

Number of pages: 76

Number of appendices: 1

Language: Czech

Prohlášení

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

V Olomouci dne

.....

podpis

Obsah

Úvod	8
I Model SIR	10
1 Model SIR s demografickým efektem	11
2 Očkovací strategie	16
2.1 Konstantní očkování	16
2.2 Pulzní očkování	20
3 Model SIR s pulzním očkováním s pevnými intervaly očkování	21
3.1 <i>Infection free</i> řešení	22
3.2 Periodicita <i>infection free</i> řešení	25
3.3 Stabilita <i>infection free</i> řešení	25
3.4 Odhad délky periody T	28
4 Model SIR – State dependent pulzní očkování	32
II Model SIRS	40
5 Model SIRS s demografickým efektem	41
6 Model SIRS s konstantním očkováním	44
7 Model SIRS s pulzním očkováním v pevných časech	47
7.1 <i>Infection free</i> řešení	48
7.2 Stabilita <i>infection free</i> řešení	50
7.3 Odhad periody	53

8 Model SIRS – state dependent pulzní očkování	55
8.1 Úvod	55
8.2 Periodická řešení	57
8.3 Odhad velikosti kategorie infikovaných	65
A Floquetova teorie	71
Závěr	73
Literatura	76

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu své diplomové práce panu doc. RNDr. Janu Tomečkovi, Ph.D. za velké množství času a ochoty, které vynaložil ve snaze pomoci mi úspěšně napsat tuto práci. Velké díky patří i mé rodině a přátelům za podporu, kterou mi poskytovali během studia.

Úvod

Lidstvo vždy bylo provázeno řadou onemocnění a epidemií. Některé epidemie byly natolik ničivé, že vstoupily do dějin. Mezi ně patří například Černá smrt, mor, jež významně decimoval středověké obyvatelstvo Evropy, neštovice, které velmi oslabily Aztéckou říši, nebo Antonínský mor v říši římské. Je proto přirozené, že lidstvo hledalo nástroje, které by mohly pomoci ke kontrole epidemií a k předvídání jejich průběhu. Jedním z těchto nástrojů je epidemiologický model *SIR*, kterému je věnováno mnoho publikací např. [1], [2], [3], a kterému jsem se věnovala ve své bakalářské práci [4]. Kromě hledání nástrojů k predikci chování epidemií se jim ale lidstvo v první řadě snažilo a snaží předcházet. Výsledkem jsou různě úspěšná léčiva a především vakcíny.

Cílem mojí diplomové práce je propojit epidemiologický model *SIR* s očkováním. Očkování je ale samo o sobě dosti široký pojem. Většina lidí si pod ním představí očkovací vakcíny, které jim byly aplikovány jako dětem (a které absolvovali i se svými potomky). Toto je jedno z nejrozšířenějších vakcinačních schémat a říká se mu *konstantní očkování*. Další možností je *pulzní očkování*. V tomto schématu se očkují ohrožení jedinci jen v určitých okamžicích a hromadně. V mé práci ještě toto schéma dělím na dva případy. V prvním očkujeme periodicky, tzn. ve stejných časových rozestupech (např. jednou za pět let). Tento přístup označuji jako *pulzní očkování s pevnými intervaly očkování*. Druhým případem je tzv. *state dependent pulzní očkování*. Jak již jeho název napovídá, očkujeme v okamžiku, ve kterém dojde ke splnění námi daných podmínek.

Práce je rozdělena do dvou částí. V první části uvažuji model *SIR* s demografickým efektem, jež je čtenáři popsán v první kapitole. Ve druhé kapitole jsou pak

popsány na právě uvedeném modelu principy očkování, tzn. je zde uveden matematický popis jednotlivých vakcinačních strategií. Třetí kapitola je věnována modelu *SIR* s pulzním očkováním s pevnými intervaly očkování. V této kapitole čerpám zejména z článku [7]. Velký prostor je zde věnován otázce, jak zvolit očkovací interval, aby byla vakcinační strategie úspěšná. Čtvrtá kapitola se zabývá *state dependent* pulzní vakcinací v modelu *SIR*. Zde čerpám z článku [9].

Druhá část mojí diplomové práce se věnuje modelu *SIRS* s demografickým efektem. Jedná se o variantu základního modelu, ve které připouštíme, že již uzdravení jedinci nemají trvalou imunitu vůči modelované nemoci. Tedy že po nějaké době se mohou znovu nakazit. Typickým příkladem takové nemoci je například běžná chřipka. Model *SIRS* je čtenáři přiblížen v páté kapitole. V šesté kapitole se věnuji konstantnímu očkování v modelu *SIRS*. Sedmá a osmá kapitola se pak zabývají pulzním očkováním, popořadě s pevnými intervaly očkování a *state dependent*, v modelu *SIRS*.

Součástí této práce je i dodatek, který obsahuje základní výsledky *Floquetovy teorie*, kterou využívám v kapitolách tři a sedm. V práci jsou také využity nástroje dynamických systémů. Pracuju zde zejména s pojmy kritický bod, stabilita kritického bodu a fázový portrét systému. Zde čtenáře odkáži na skripta [6]. K pochopení textu úplně postačí jejich rozsah.

Část I
Model SIR

Kapitola 1

Model SIR s demografickým efektem

V této úvodní kapitole představím epidemiologický model *SIR* s demografickým efektem. Jedná se o model, který bude základem pro všechny další, které ve své práci představím. Více o modelech *SIR* a jejich vlastnostech a principech se lze dočíst v literatuře, např. v monografiích [1], [2], [3] nebo v mé bakalářské práci [4].

Uvažujme populaci konstantní velikosti N , která je rozdělena do tří kategorií na jedince ohrožené, infikované a uzdravené. V literatuře bývá zvykem značit tyto kategorie písmeny S, I a R , což jsou první písmena anglických názvů těchto tří skupin - *susceptibles, infected, recovered*.

Takto jsem s kategoriemi pracovala ve své bakalářské práci, ale v tomto textu zvolím trochu jiný přístup. Celou populaci normuji, takže symboly S, I, R již nebudou značit velikosti daných skupin, ale budou udávat jejich poměr. Pokud bychom chtěli znát skutečnou velikost některé z kategorií, pak stačí přenásobit odpovídající proměnnou velikostí populace $N(t)$. Je zřejmé, že $S, I, R \in (0, 1)$ a že platí rovnost:

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1. \tag{1.1}$$

Dynamika modelu je popsána prostřednictvím soustavy tří diferenciálních rov-

nic prvního řádu:

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t), \quad (1.2)$$

$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \quad (1.3)$$

$$R'(t) = \beta I(t) - \mu R(t). \quad (1.4)$$

Rozeberme si ještě význam jednotlivých členů a koeficientů užívaných v modelu. Koeficient $\alpha > 0$ nazývám koeficient přenosu nemoci.¹ Zachycuje nakažlivost uvažované choroby a výraz² αSI pak určuje, kolik je nově nakažených jedinců v daném čase.³ Naopak počet uzdravených jedinců v daném čase je zachycen prostřednictvím členu βI , kde $\beta > 1$ je koeficient uzdravování. Parametr $\mu \in (0, 1)$ je *koeficient demografického efektu*.

Výrazem *demografický efekt* mám na mysli porodnost a přirozenou úmrtnost (*natalita a mortalita*). Připouštíme tedy, že do populace přibývají noví jedinci, ale také z ní jedinci ubývají, tj. umírají. Nutno poznamenat, že do těchto úmrtí nezahrnuji jedince, jejichž smrt je následkem modelované choroby. Na tyto osoby nahlížíme jako na uzdravené, což si můžeme dovolit jen díky faktu, že uzdravení jedinci získávají vůči nemoci trvalou imunitu. Aby zůstal v platnosti vztah (1.1), musíme vyrovnat množství narozených a zemřelých jedinců pro každý časový okamžik. Proto neuvažujeme v tomto modelu dva různé parametry (pro narozené a zemřelé), ale jenom jeden - koeficient demografického efektu μ , přičemž znaménko plus před tímto koeficientem značí nově narozené a znaménko minus zase zemřelé. Samotný parametr μ v první rovnici (1.2) pak odráží novorozence a naopak výrazy jako $-\mu S$ ty zemřelé (ovšem jen v dané kategorii).

Abychom byli schopni vůbec nějakým způsobem analyzovat uvažovaný model

¹U koeficientu přenosu nemoci nastává drobný rozdíl oproti základnímu modelu *SIR* popsanému v mé bakalářské práci, tam je totiž $\alpha \in (0, 1)$. Koeficient používaný v diplomové práci je N -násobek toho z bakalářské práce, přičemž N je velikost populace. Rozdíl vzniká kvůli odlišnému významu veličin S , I , R .

²Pokud to nebude nezbytné tak v textu pro zjednodušení zápisu a pro přehlednost často vynechám závislost na časové proměnné t . Nicméně čtenář by měl mít stále na paměti, že S , I , R jsou vždy závislé na čase!

³Konkrétní množství nově nakažených jedinců získáme až po vynásobení součinu αSI celkovou velikostí populace N . Součin samotný jen udává jaká část populace se v daném čase nakazila.

(ať už nás zajímá kvalita řešení nebo jeho numerický odhad), potřebujeme znát jeho počáteční nastavení, tj. jaké je rozdělení populace do jednotlivých kategorií v okamžiku, kdy začínáme nemoc modelovat, tzn. v čase $t = 0$:

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

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

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

Většinou se v literatuře setkáte s případem, kdy $R_0 = 0$.

Díky autonomní populaci, tj. populaci konstantní velikosti, můžeme systém redukovat jen na dvě rovnice (1.2) a (1.3). Velikost třetí kategorie R jsme pak schopni kdykoliv dopočítat prostřednictvím rovnice (1.1).

Může se stát, že uvažovaná nemoc nebude dost agresivní nebo naopak proti ní budeme mít velmi efektivní léky. Potom epidemie ani nepropukne, tj. infikovaných jedinců bude jen ubývat až jejich počet klesne na nulu. Zabývat se modelováním takovéto nemoci ale ztrácí smysl. To, zda tato situace nastane nebo naopak zda epidemie vypukne, jsme snadno schopni určit z parametrů modelu. Zavádíme proto charakteristiku modelu zvanou *základní reprodukční číslo*

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

Je-li $\mathcal{R}_0 < 1$, epidemie nepropukne. Avšak nás naopak budou zajímat situace, kdy je $\mathcal{R}_0 > 1$, tj. kdy je nemoc natolik silná, aby se vyvinula v epidemii. Podrobněji se o *základním reprodukčním čísle* rozepisují ve své bakalářské práci [4], kde provádím u každého z modelů i jeho odvození.

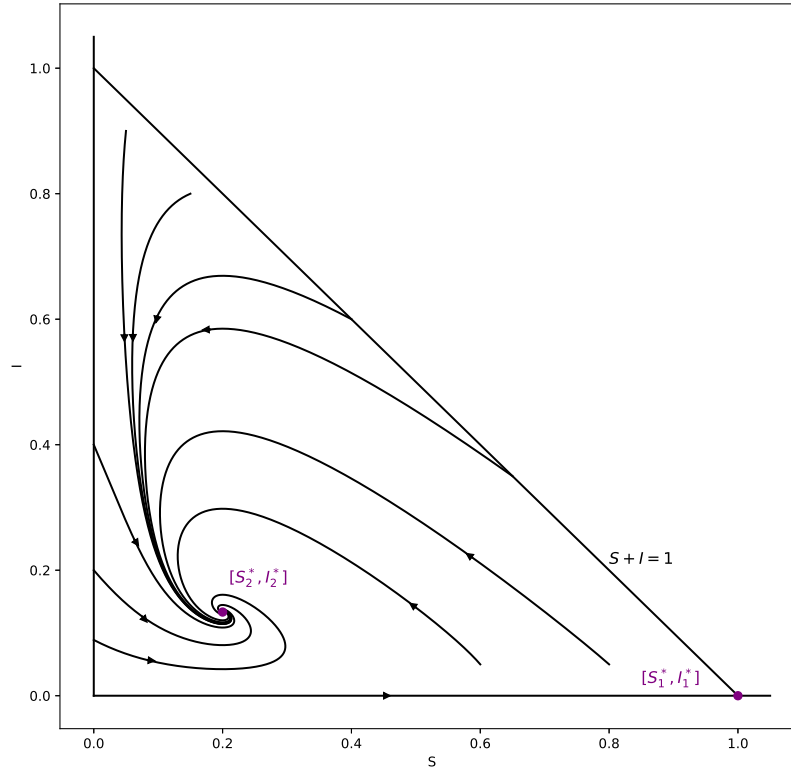
Systém diferenciálních rovnic (1.2), (1.3) má dva kritické body⁴

$$\begin{aligned} S_1^* &= 1, & I_1^* &= 0, \\ S_2^* &= \frac{1}{\mathcal{R}_0}, & I_2^* &= \frac{\mu(\mathcal{R}_0 - 1)}{\alpha}. \end{aligned}$$

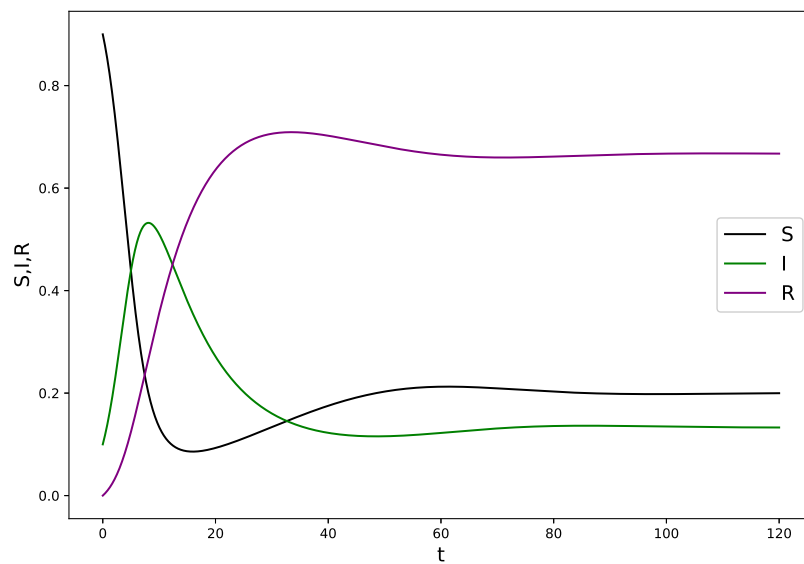
V situaci, kdy $\mathcal{R}_0 > 1$, je první bod nestabilní a druhý naopak lokálně stabilní.

⁴Někteří autoři užívají pojem rovnovážný bod nebo bod ekvilibría. Já se ale přikláním k terminologii z teorie dynamických systémů, ze které i vycházím při určování jejich stability a kreslení fázových portrétů.

Na Obrázku 1.1 je fázový portrét systému (1.2), (1.3), na Obrázku 1.2 pak můžeme vidět, jak se mění velikost jednotlivých kategorií, le-li $\mathcal{R}_0 > 1$.



Obrázek 1.1: Fázový portrét modelu *SIR* s demografickým efektem s parametry $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$.



Obrázek 1.2: Řešení systému (1.2), (1.3), (1.4) s parametry $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$ a počátečními podmínkami $S_0 = 0,9$, $I_0 = 0,1$, $R_0 = 0$.

Kapitola 2

Očkovací strategie

2.1. Konstantní očkování

Jedním z povinných očkování u dětí v České republice je Hexavakcína. Očkování je prováděno obvykle ve třech dávkách, přičemž první dávka je dítěti aplikována v 9. týdnu života, druhá dávka je aplikována za dva měsíce od první a třetí pak kolem 1. roku. Hexavakcína obsahuje účinné složky proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, hepatitidě typu B, dětské obrně a proti nemocem způsobeným *Haemophilus influenzae b*.

Budeme-li chtít modelovat šíření některé z uvedených nemocí v populaci prostřednictvím modelu *SIR*, bude potřeba výchozí model z předchozí kapitoly trochu upravit. Zavést do modelu vakcinační schéma tak, jak jsem jej před chvílí popsala, by bylo komplikované. Proto si schéma zjednodušíme jen na jednu očkovací dávku podávanou všem nově narozeným jedincům, tj. zanedbáme i časový údaj, kdy vakcínu podáváme. Musíme brát ještě v potaz, že ne vždy musí očkování proběhnout úspěšně a ne všechny děti můžeme z různých zdravotních důvodů očkovat. Proto uvažujeme následující předpoklad.

P1 Očkujeme nově narozené jedince. Parametr $p \in (0, 1)$ udává míru úspěšnosti očkování. Výraz¹ $p\mu$ značí část úspěšně naočkovaných novorozenců, naopak $(1 - p)\mu$ odpovídá části populace, u které se očkování nezdařilo a je tedy

¹Připomeňme jen, že $\mu \in (0, 1)$ je *koeficient demokratického efektu*, který byl představen v 1. Kapitole.

ohrožená zkoumanou nemocí.

Model *SIR* s konstantním očkováním pak lze popsat systémem diferenciálních rovnic prvního řádu

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t) + (1-p)\mu - \mu S(t), \quad (2.1)$$

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

s počátečními podmínkami

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0.$$

Pro úplnost lze k uvedeným rovnicím přidat ještě třetí, popisující dynamiku kategorie uzdravených jedinců. Avšak nutně ji uvádět nemusíme, protože požadavek autonomní populace stále platí, tj. platí rovnost (1.1). Třetí rovnice by v případě konstantní vakcinace vypadala takto

$$R'(t) = \beta I(t) - \mu R(t) + p\mu,$$

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

Model (2.1), (2.2) má dva kritické body

$$\begin{aligned} S_1^* &= 1-p, & I_1^* &= 0, \\ S_2^* &= \frac{1}{\mathcal{R}_0}, & I_2^* &= \frac{\mu((1-p)\mathcal{R}_0-1)}{\alpha}, \end{aligned}$$

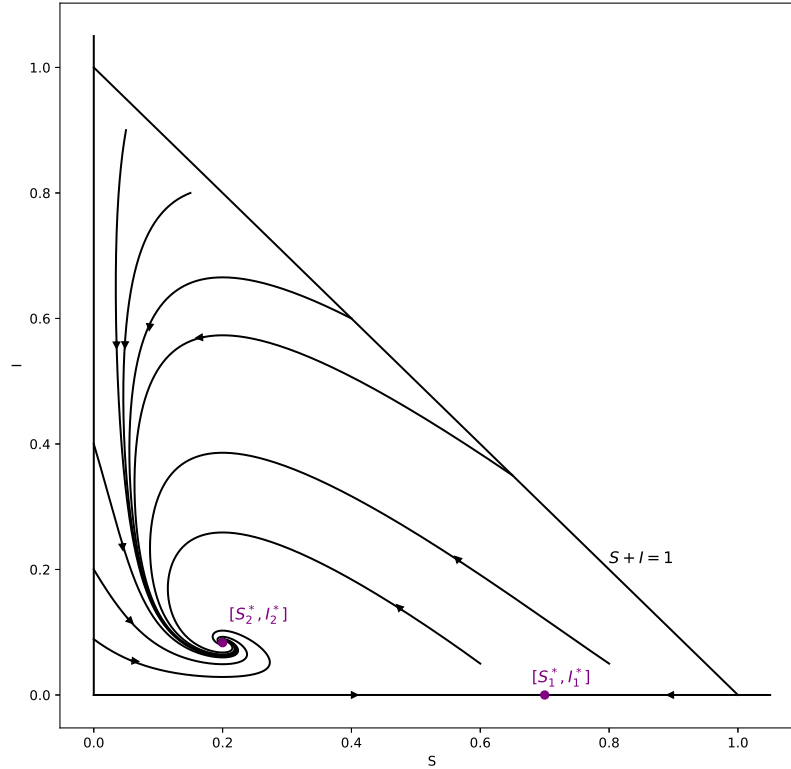
přičemž definice \mathcal{R}_0 je stejná, jako v první kapitole.

Za pomoci nástrojů teorie dynamických systémů lze ukázat, že první kritický bod (v literatuře označován jako *infection free*) je asymptoticky stabilní, je-li splněna podmínka

$$p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Naopak druhý kritický bod (lze se setkat i s označením *epidemic equilibrium*) bude stabilní právě tehdy, když

$$p < 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$



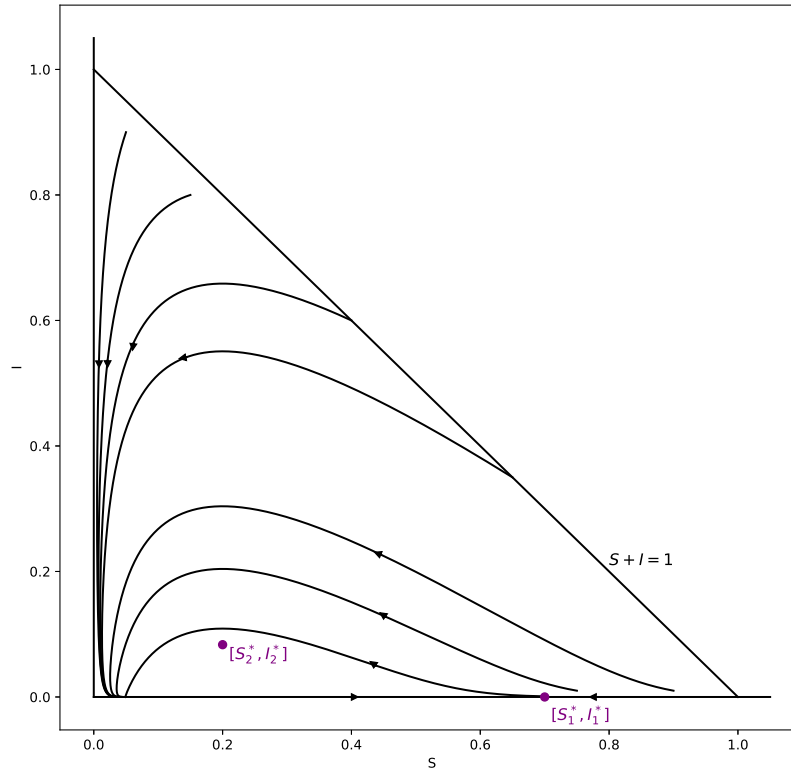
Obrázek 2.1: Fázový portrét modelu SIR s konstantním očkováním s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$.

Hraniční hodnotu označme jako p_c , tj.

$$p_c = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Právě uvedené výsledky nyní ilustrujeme na spalničkách, což je virové infekční onemocnění proti němuž je také v České republice povinné očkování. V [5] je uvedeno, že se základní reprodukční číslo pro spalničky pohybuje od 12 do 18 v závislosti na datech a na variantě použitého modelu SIR , ze kterých byly parametry určovány. Budeme-li uvažovat ten nejhorší možný případ $\mathcal{R}_0 = 18$, pak

$$p_c \cong 0,95.$$



Obrázek 2.2: Fázový portrét modelu SIR s konstantním očkováním s parametry $p = 0,95$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0.02$.

Tedy aby bylo vakcinační schéma úspěšné, tj. aby byl stabilní *infection free* kritický bod, musíme naočkovat minimálně 95% všech novorozenců. To se ale může ukázat jako velmi obtížný a také finančně nákladný úkol.

Pro porovnání se základním modelem SIR jsou na Obrázku 2.1 a Obrázku 2.2 vykresleny fázové portréty systému (2.1), (2.2) s různými úspěšnostmi očkování.

2.2. Pulzní očkování

Zde popíšu jen základní principy pulzního očkování, podrobně se jim budu věnovat v dalších kapitolách. Při konstantní vakcinaci jsme očkovali všechny novorozence. Nyní očkujeme celou kategorii ohrožených jedinců, ale jen v určitých diskretních časových okamžicích. Míra úspěšnosti očkování je opět udávána pomocí parametru $p \in (0, 1)$. Dynamiku modelu SIR s pulzním očkováním lze popsat rovnicemi

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t), \\ I'(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \end{aligned} \right\} t \in (T_{n-1}, T_n),$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(T_n) &= -pS(T_n), \\ \Delta I(T_n) &= 0. \end{aligned} \right\} t = T_n.$$

Symbol T_n značí jednotlivé okamžiky, ve kterých očkování provádíme. Jak z těchto rovnic vyplývá, model SIR s pulzním očkováním se chová v časech mezi jednotlivými pulzy stejně jako základní model SIR z první kapitoly. V pulzních okamžicích pak přeřadíme úspěšně naočkované jedince z kategorie ohrožených S do kategorie uzdravených R . Na aplikaci vakcíny lze tedy nahlížet jako na jakési přenastavení počátečních podmínek modelu.

Jeden z možných přístupů k pulzní vakcinaci je, že posloupnost $\{T_n\}$ okamžiků, ve kterých očkování provádíme, uvažujeme jako aritmetickou posloupnost. Zajímá nás pak, jakou diferenci zvolit, aby byla vakcinační strategie úspěšná, tj. abychom zamezili zvětšování kategorie nakažených I . Z finančního hlediska je pro nás ideální uvažovat diferenci největší možnou. Tento přístup budu označovat jako **pulzní očkování s pevnými intervaly očkování**, v anglické literatuře je pak vžit pojem *fixed time* pulzní vakcinace.

Méně se pak setkáváme s druhým přístupem, dle kterého vakcínu aplikujeme po dosažení určitých hraničních hodnot kategorií S a I . Do posloupnosti $\{T_n\}$ pak postupně přidáváme členy podle toho, kdy bylo těchto hraničních hodnot dosaženo, popřípadě připouštíme i překročení jedné z nich. Toto pulzní schéma označuju jako **state dependent pulzní očkování**.

Kapitola 3

Model SIR s pulzním očkováním s pevnými intervaly očkování

V této kapitole se budeme blíže zabývat prvním z přístupů k pulznímu očkování, v anglické literatuře označovanému jako *fixed time*. Co se literatury týče, v této kapitole čerpám zejména ze dvou článků - stručný nástin problematiky je v [8], důkladněji se danou problematikou zabývá článek [7]. Základní princip byl zmíněn už v závěru předchozí kapitoly, ale pro úplnost jej zde uvedu ještě jednou jako předpoklad modelu.

P2 Očkování provádíme pouze v kategorii ohrožených osob a provádí se periodicky s periodou délky T . Míra úspěšnosti očkování je $p \in (0, 1)$.

Jednoduše řečeno necháme model chovat se dle zákonitostí popsaných v kapitole zabývající se modelem *SIR* s demografickým efektem, ale jen do okamžiku $T_1 = 0 + T$, kdy aplikujeme na kategorii S vakcínu. Velikost, o kterou zmenšíme uvažovanou kategorii, lze vyjádřit jako $pS(T_1)$. Na kategorii infikovaných jedinců I samozřejmě nemá tento zásah žádný přímý vliv. Naopak je třeba si uvědomit, že kategorie uzdravených R se musí o výše zmíněný výraz zvětšit, přestože s touto částí populace nebudeme v další analýze přímo pracovat. V čase T_1 tedy přenastavíme velikosti jednotlivých kategorií a dostaneme tak nové počáteční podmínky S_1, I_1 a R_1 a model se chová opět podle rovnic (1.2), (1.3) a (1.4). Ovšem pouze do následujícího pulzního okamžiku $T_2 = T_1 + T = 2T$. Další chování si čtenář již jistě doplní sám.

Rovnicemi můžeme popsat celý proces následovně ¹

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t), \\ I'(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \end{aligned} \right\} t \in ((n-1)T, nT], \quad (3.1)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(nT) &= -pS(nT), \\ \Delta I(nT) &= 0, \end{aligned} \right\} t = nT, \quad (3.2)$$

kde $n \in \mathbb{N}$. Počáteční podmínky jsou

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0.$$

Pro velikosti kategorií S a I bezprostředně po aplikaci vakcinace platí²

$$\begin{aligned} S_n &= S(nT+) = (1-p)S(nT), \\ I_n &= I(nT+) = I(nT). \end{aligned} \quad (3.3)$$

Na Obrázku 3.1 je zobrazen průběh epidemie při pulzním očkování populace.

3.1. *Infection free* řešení

Ve druhé kapitole je představen model s konstantní vakcinací. Kýženým výsledkem byla situace, kdy jsme byli schopni zamezit vzniku epidemie dostatečným množstvím očkovanych novorozenců. Tomu odpovídala situace, kdy *infection-free* kritický bod systému byl asymptoticky stabilní. U aktuálně zkoumaného modelu ale operovat s kritickými body nemůžeme, protože model není spojitý. Můžeme se jimi ale inspirovat a model si pro další zkoumání ještě zjednodušit tak, že bude platit

$$I(t) = 0, \forall t \geq 0.$$

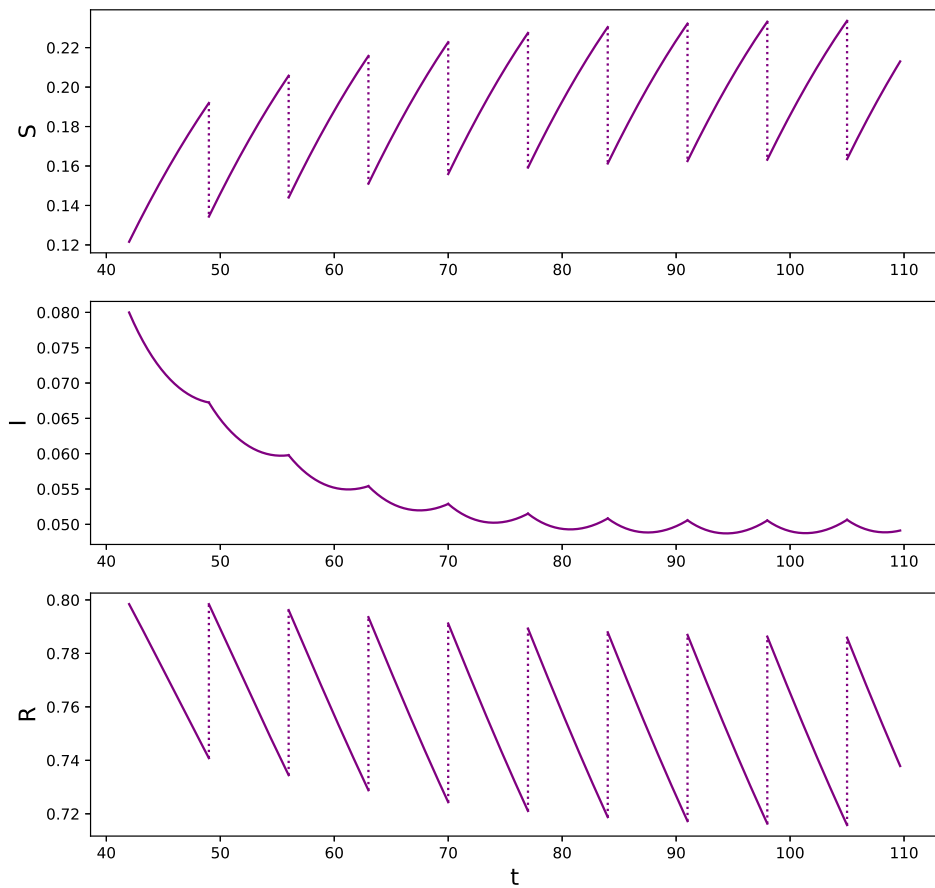
Díky této podmínce systém (3.1), (3.2) degeneruje do nového systému

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= \mu - \mu S(t), \\ I'(t) &= 0, \end{aligned} \right\} t \in ((n-1)T, nT], \quad (3.4)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(nT) &= -pS(nT), \\ \Delta I(nT) &= 0. \end{aligned} \right\} t = nT. \quad (3.5)$$

¹Přesto že ve slovním popisu zmiňují i kategorii uzdravených osob R z matematického modelu už ji vypouštím.

²Poznámka k použitému značení: Výrazy typu $S(nT+)$ značí příslušnou pravostrannou limitu v daném bodě (okamžiku).



Obrázek 3.1: Řešení systému (3.1), (3.2) s parametry $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$, $p = 0,3$, $T = 7$ a počátečními podmínkami $S_0 = 0,9$, $I_0 = 0,1$, $R_0 = 0$.

Jedná se tedy o ilustrativní situaci, kdy nemáme žádné infikované jedince, přesto ale proti uvažované chorobě očkujeme. Můžeme tak ověřit, že se systém chová tak, jak od něj očekáváme. Budeme také schopni analyticky určit řešení takového systému a ověřit jeho stabilitu.

Najít řešení diferenciální rovnice (3.4) popisující dynamiku kategorie S na jednotlivých polootevřených intervalech $((n-1)T, nT]$ lze snadno, protože se jedná o rovnici se separovanými proměnnými. Toto řešení má tvar

$$S(t) = 1 - (1 - S((n-1)T+)) e^{\mu((n-1)T-t)}. \quad (3.6)$$

Díky právě vypočítanému analytickému řešení (3.6), můžeme přepsat (3.3) vyjadřující velikost kategorie S bezprostředně po aplikaci vakcíny, jako

$$S_n = S(nT+) = (1-p) (1 - (1 - (S((n-1)T+))) e^{-\mu T}).$$

Pro větší přehlednost nahradíme ještě pravostrannou limitu ve výrazu indexovaným značením zavedeným v (3.3) a dostáváme tak

$$S_n = (1-p) (1 - (1 - S_{n-1}) e^{-\mu T}). \quad (3.7)$$

Podíváme-li se blíže na právě odvozený vztah (3.7) zjistíme, že se jedná o rekurentní předpis. Tento předpis vlastně generuje posloupnost, jejíž členy jsou od sebe vzdáleny v čase přesně o periodu T . To proto, že se jedná o velikost kategorie S bezprostředně po aplikaci vakcíny.

Uvažujme dále zobrazení $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ jako

$$f(x) = (1-p) (1 - (1-x) e^{-\mu T}), \quad x \in \mathbb{R}.$$

Na vztah (3.7) se tak můžeme dívat jako na diferenční rovnici generovanou funkcí f . Diferenční rovnice (3.7) má jeden rovnovážný bod (tj. pevný bod funkce f)

$$S^* = \frac{(1-p)(e^{\mu T} - 1)}{e^{\mu T} - 1 + p},$$

který je asymptoticky stabilní. To znamená, že se řešení rovnice (3.7) ustálí v rovnovážném stavu po konečném počtu iterací. Jinými slovy posloupnost $\{S_n\}$, generovaná pomocí (3.7), je konvergentní a rovnovážný bod S^* diferenční rovnice (3.7) je její limitou. Nyní využijeme této limity a po jejím dosazení do vztahu (3.6) místo členu $S((n-1)T+)$ obdržíme pro nás nejvhodnější tvar řešení diferenciální rovnice (3.4). Takto získané řešení budu pro přehlednost značit s vlnovkou a je potřeba připomenout, že se nejedná o spojitě řešení. Jeho nespojitosti jsou v pulzních okamžicích, tedy

$$\tilde{S}(t) = 1 - \frac{p}{e^{\mu T} - 1 + p} e^{\mu(nT-t)}, \quad t \in ((n-1)T, nT]. \quad (3.8)$$

3.2. Periodicita *infection free* řešení

Nyní, když známe řešení, zajímají nás jeho vlastnosti. A jako první se sama nabízí periodicitu, kterou systému prostřednictvím pulzů celou dobu nutíme. Uvědomíme-li si, že pro $t \in ((n-1)T, nT]$ je $t+T \in (nT, (n+1)T]$, potom periodicitu řešení (3.8), dostaneme jednoduše:

$$\tilde{S}(t+T) = 1 - \frac{p}{e^{\mu T} - 1 + p} e^{\mu((n+1)T-(t+T))} = 1 - \frac{p}{e^{\mu T} - 1 + p} e^{\mu(nT-t)} = \tilde{S}(t).$$

3.3. Stabilita *infection free* řešení

Zabývejme se nyní stabilitou *infection free* řešení.

Nejprve připočteme k *infection free* řešení (3.8) a triviálnímu řešení $\tilde{I}(t) = 0$ systému (3.4) na intervalech $(nT, (n+1)T]$ poruchy $s(t)$ a $i(t)$,

$$\begin{aligned} \hat{S}(t) &= \tilde{S}(t) + s(t), \\ \hat{I}(t) &= \tilde{I}(t) + i(t). \end{aligned}$$

Tato řešení dosadíme do (3.1)

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{S}(t)}{dt} + \frac{ds(t)}{dt} &= S'(t) = -\alpha(\tilde{S}(t) + s(t))(\tilde{I}(t) + i(t)) + \mu - \mu(\tilde{S}(t) + s(t)), \\ \frac{d\tilde{I}(t)}{dt} + \frac{di(t)}{dt} &= I'(t) = \alpha(\tilde{S}(t) + s(t))(\tilde{I}(t) + i(t)) - \beta(\tilde{I}(t) + i(t)) - \mu(\tilde{I}(t) + i(t)).\end{aligned}$$

Jednoduchými úpravami odtud dostáváme soustavu diferenciálních rovnic 1. řádu

$$\frac{ds(t)}{dt} = -\mu s(t) - \alpha\tilde{S}(t)i(t) - \alpha s(t)i(t), \quad (3.9)$$

$$\frac{di(t)}{dt} = i(t)(\alpha\tilde{S}(t) - \mu - \beta) - \alpha s(t)i(t). \quad (3.10)$$

Soustava (3.9), (3.10) má triviální řešení. Dále budeme chtít dokázat, že toto řešení je asymptoticky stabilní. Jelikož $s(t), i(t)$ jsou libovolně malé odchylky od (3.8), postačí nám dokázat lokální stabilitu. Jacobiho matice v $s(t) = 0, i(t) = 0$ má tvar

$$\mathbf{J}(0,0) = \begin{pmatrix} -\mu & -\alpha\tilde{S}(t) \\ 0 & \alpha\tilde{S}(t) - \mu - \beta \end{pmatrix}$$

a je periodická s periodou T . Odtud pak dostáváme linearizovanou soustavu

$$s'(t) = -\mu s(t) - \alpha\tilde{S}(t)i(t), \quad (3.11)$$

$$i'(t) = i(t)(\alpha\tilde{S}(t) - \mu - \beta). \quad (3.12)$$

Díky periodicitě se nám postačí omezit při vyšetřování na interval $[0, T]$. K vyšetřování stability využijeme *Floquetovu teorii*. Klíčové věty jsou uvedeny v příloze A. Nejprve určíme fundamentální matici soustavy (3.11), (3.12) a poté charakteristické exponenty a multiplikátory. K určení fundamentální matice uvažujme počáteční podmínky

$$s_1(0) = 1, \quad i_1(0) = 0,$$

$$s_2(0) = 0, \quad i_2(0) = 1.$$

Fundamentální matice pak má tvar

$$\mathbf{U}(t) = \begin{pmatrix} e^{-\mu t} & s_2(t) \\ 0 & \exp\left(\alpha \int_0^t \tilde{S}(u) \, du - (\mu + \beta)t\right) \end{pmatrix}.$$

Multiplikátory ρ_1, ρ_2 hledáme jako vlastní čísla matice $\mathbf{U}(T)$,

$$\begin{aligned} \rho_1 &= e^{-\mu T}, \\ \rho_2 &= \exp\left(\alpha \int_0^T \tilde{S}(t) \, dt - (\mu + \beta)T\right). \end{aligned}$$

Dle Floquetovy teorie existují netriviální řešení³ soustavy (3.11), (3.12), pro které platí

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_1(t) &= e^{\lambda_1 t} \mathbf{p}_1(t), \\ \mathbf{x}_2(t) &= e^{\lambda_2 t} \mathbf{p}_2(t), \end{aligned}$$

kde λ_1 a λ_2 jsou charakteristické exponenty odpovídající multiplikátorům ρ_1 a ρ_2 a $\mathbf{p}_1(t), \mathbf{p}_2(t)$ jsou vektorové periodické funkce s periodou T . Je-li funkce periodická a spojitá, pak je i omezená. Pokud tedy budou oba multiplikátory v absolutní hodnotě menší než 1, pak charakteristické exponenty λ_i budou záporné.⁴ Tudíž pro $t \rightarrow +\infty$ půjdou obě řešení \mathbf{x}_1 a \mathbf{x}_2 limitně k nule, což značí asymptotickou stabilitu těchto řešení. Tedy i asymptotickou stabilitu libovolného řešení, protože \mathbf{x}_1 a \mathbf{x}_2 tvoří fundamentální systém řešení systému (3.11), (3.12).

Zbývá tedy zjistit, kdy bude podmínka kladená na multiplikátory ρ_1 a ρ_2 splněna. Pro první z nich je splněna automaticky, tj.

$$|e^{-\mu T}| < 1.$$

³Používám zde vektorový zápis, tj. $\mathbf{x}(t) = (s(t), i(t))^T$

⁴Oproti teorii v **Dodatku A** zde pracujeme pouze v reálném oboru.

V případě druhého ale dostáváme:

$$\left| \exp \left(\alpha \int_0^T \tilde{S}(t) dt - (\mu + \beta)T \right) \right| < 1$$

$$\alpha \int_0^T \tilde{S}(t) dt - (\mu + \beta)T < 0$$

$$\frac{1}{T} \int_0^T \tilde{S}(t) dt < \frac{\mu + \beta}{\alpha}.$$

Dosadíme-li (3.8) do integrálu v právě odvozené nerovnosti, získáme podmínku

$$\frac{(\mu T - p)(e^{\mu T} - 1) + \mu p T}{\mu T(p - 1 + e^{\mu T})} < \frac{\mu + \beta}{\alpha}. \quad (3.13)$$

Je-li tedy splněn vztah (3.13), jde každé řešení linearizovaného systému (3.11), (3.12) limitně k nule pro $t \rightarrow \infty$. To značí ale asymptotickou stabilitu triviálního řešení systému (3.9), (3.10) a ta vede ke stabilitě *infection-free* řešení (3.8), kterou jsme chtěli ukázat. Při analýze jsme se omezili jen na interval $[0, T]$, ale díky periodicitě lze výsledky rozšířit i na ostatní intervaly $((n - 1)T, nT]$, kde $n \in \mathbb{N}$.

3.4. Odhad délky periody T

U zkoumaného modelu se předpokládá, že známe hodnotu parametru p . Tedy víme jaké procento ohrožených jedinců se nám podaří úspěšně naočkovat. To je významný rozdíl oproti modelu s konstantním očkováním, kde jsme tento parametr potřebovali odhadnout. Co ale potřebujeme určit nyní je maximální perioda očkování T . V této kapitole odvodíme dva odhady.

K určení prvního odhadu maximálního intervalu mezi očkováním budeme přistupovat podobnou úvahou, jakou jsem používala ve své bakalářské práci [4] k odvození základního reprodukčního čísla. Bude-li počet nakažených jedinců v čase klesat, pak bude epidemie ustupovat. Musíme tedy vakcínu aplikovat do-

statečně často tak, aby bylo v každém čase t splněno

$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t) < 0.$$

Odtud dostáváme podmínku

$$S(t) < \frac{\mu + \beta}{\alpha}. \quad (3.14)$$

Podmínky (3.14) nyní využijeme k odvození vztahu pro maximální velikost periody. Kategorie S dosahuje svého lokálního minima vždy těsně před aplikací vakcíny, tj. nabývá hodnoty $S(nT)$. Toto maximum aproximujeme pomocí *infection free* řešení (3.8). Je totiž rozumné předpokládat, že v modelu bez nemoci budou tyto lokální maxima větší, než v modelu s nemocí. Tedy

$$\tilde{S}(nT) = 1 - \frac{p}{p - 1 + e^{\mu T}} \approx \frac{\mu + \beta}{\alpha},$$

a odtud dostáváme první odhad

$$T_{MAX_1} \approx \frac{1}{\mu} \ln \left(1 + \frac{p(\mu + \beta)}{\alpha - \mu - \beta} \right).$$

K dalšímu z odhadů také použijeme *infection free* řešení. Základem bude podmínka jeho stability (3.13). Jelikož levá strana v této podmínce je neklesající funkcí periody T , k určení její maximální hodnoty postačí uvažovat podmínku (3.13) ve tvaru rovnosti

$$\frac{(\mu T - p)(e^{\mu T} - 1) + \mu p T}{\mu T(p - 1 + e^{\mu T})} = \frac{\mu + \beta}{\alpha}. \quad (3.15)$$

Lze předpokládat, že perioda T i průměrná délka nemoci $1/\beta$ jsou výrazně menší než průměrná délka života jedince $1/\mu$, tj. $T \ll 1/\mu$ a $1/\beta \ll 1/\mu$. Tedy součin μT bude blízký nule a můžeme proto levou stranu (3.15) aproximovat pomocí Maclaurinova rozvoje. Taktéž součin μ/β bude blízký nule a pro pravou stranu (3.15) tak můžeme psát

$$\frac{\mu + \beta}{\alpha} = \beta \frac{\frac{\mu}{\beta} + 1}{\alpha} \approx \frac{\beta}{\alpha}.$$

Celkově tedy dostáváme

$$\frac{2-p}{2p} \mu T = \frac{\beta}{\alpha}.$$

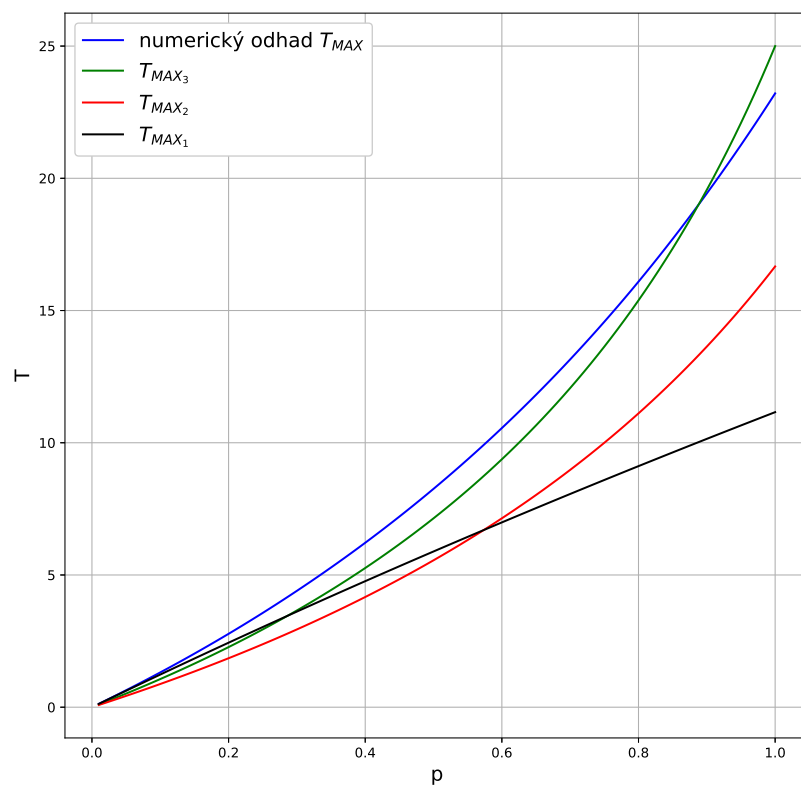
Získáváme tak další odhad pro maximální délku periody

$$T_{MAX_2} \approx \frac{\beta p}{\mu \alpha} \frac{1}{1-p/2}.$$

V článku [7] je možné nalézt následující odhad, bohužel se mi nepodařilo zjistit, jak k němu autoři dospěli:

$$T_{MAX_3} \approx \frac{\beta p}{\mu \alpha} \frac{1}{1-p/2-\beta/\alpha}.$$

Odhad pro maximální délku periody lze také určit z rovnice (3.15) numericky. Všechny odhady jsou prezentovány na Obrázku 7.2. Jsou zde vykresleny všechny uvedené odhady v závislosti na různé volbě parametru p .



Obrázek 3.2: Odhady maximální periody očkování v závislosti na koeficientu p .

Kapitola 4

Model SIR – State dependent pulzní očkování

V této kapitole představím model *SIR* se *state dependent* pulzním očkováním. Výsledky této kapitoly jsou převzaty z článku [9]. V druhé části práce budou tyto výsledky aplikovány na vlastní model.

Uvažujeme model *SIR* s demografickým efektem, který byl představen v první kapitole, spolu s následujícím předpokladem.

P3 Očkování provádíme pouze v kategorii ohrožených osob. Míra úspěšnosti očkování je $p \in (0, 1)$. Očkujeme pokud

1. kategorie infikovaných jedinců I dosáhne kritické, předem stanovené hodnoty $h \in (0, 1)$, a zároveň
2. kategorie ohrožených jedinců dosáhne nebo překročí hraniční hodnotu, tj. $S \geq S^* = 1/\mathcal{R}_0$.

Dle tohoto předpokladu se systém vyvíjí podle rovnic (1.2), (1.3), (1.4) ovšem v každém časovém okamžiku musíme kontrolovat, jestli se množství ohrožených jedinců S nepřehouplo přes hodnotu S^* a zároveň jestli velikost kategorie I nedosáhla mezní hodnoty h . Tuto hodnotu h stanovujeme před začátkem modelování. Pokud zároveň nastanou tyto dvě podmínky, aplikujeme vakcínu stejným způsobem jako v modelu s pevnými intervaly očkování. Tedy kategorie S se zmenší o úspěšně naočkované, tj. část $pS(t_n)$, naopak kategorie uzdravených R se o tuto

část zvěšší a na kategorii infikovaných osob nemá vakcinace vliv. Model pak lze popsat rovnicemi

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t), \\ I'(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \end{aligned} \right\} (I \neq h) \vee (I = h \wedge S < S^*), \quad (4.1)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(t) &= -pS(t), \\ \Delta I(t) &= 0, \end{aligned} \right\} I = h \wedge S \geq S^*. \quad (4.2)$$

V dalším textu budeme předpokládat, že $\mathcal{R}_0 > 1$. V opačném případě máme zaručený ústup nemoci a nepotřebujeme tedy přistupovat k očkování. Máme tak lokálně asymptoticky stabilní kritický bod

$$(S^*, I^*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu(\mathcal{R}_0 - 1)}{\alpha} \right).$$

V této kapitole bychom potřebovali ale jeho globální stabilitu alespoň v biologicky interpretovatelné oblasti fázového portréту. Tou je trojúhelník K ,

$$K = \{(S, I); S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq 1\}.$$

Stabilitu máme zaručenu díky následující větě, kterou lze najít např v [10].

Věta 4.1 *Je-li $\mathcal{R}_0 > 1$, potom oblastí asymptotické stability kritického bodu (S^*, I^*) je*

$$K - \{(S, 0); 0 \leq S \leq 1\}.$$

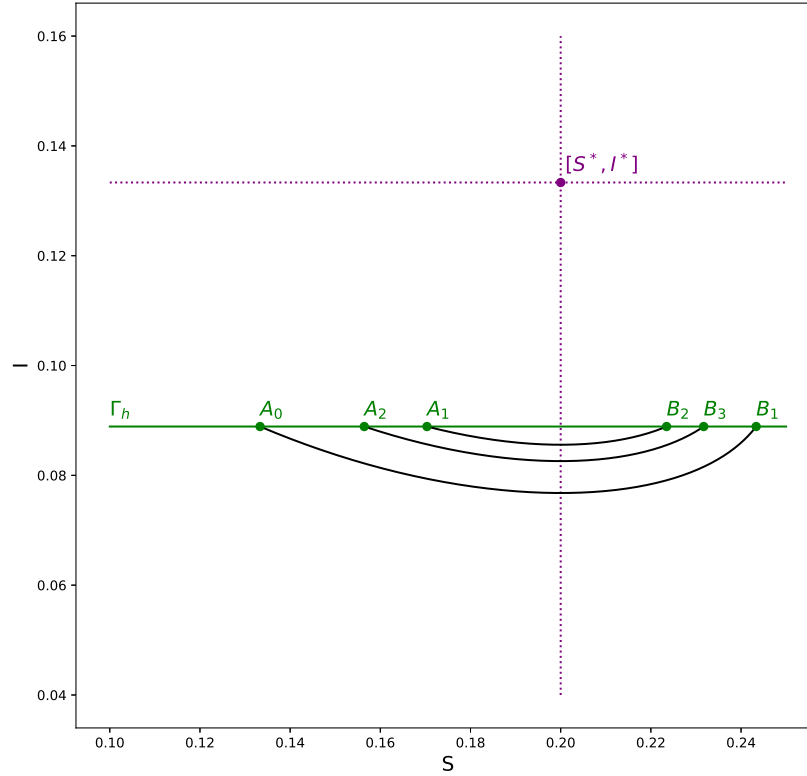
Zdefinujme ještě několik posloupností, které budou uchovávat informace o jednotlivých pulzech. Posloupnost $\{t_n\}$ slouží k zaznamenávání časů, ve kterých dojde ke splnění podmínek z předpokladu **P3** a tedy aplikaci vakcíny. Dále budeme pracovat s posloupností

$$\{S_n\} : S_n = S(t_n),$$

která bude obsahovat údaje o velikosti kategorie ohrožených jedinců těsně před aplikací vakcíny v odpovídajících okamžicích z posloupnosti $\{t_n\}$. Posloupnosti

$$\{A_n\} : A_n = ((1 - p) S_n, h),$$

$$\{B_n\} : B_n = (S_n, h),$$



Obrázek 4.1: Fázový portrét systému se *state dependent* pulzním očkováním s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$, $h = 0,089$.

jsou posloupnosti bodů z fázového portréту. Posloupnost $\{B_n\}$ obsahuje stavy, ve kterých se systém nacházel v okamžiku, kdy došlo k očkování, naopak posloupnost $\{A_n\}$ zahrnuje stavy, ve kterých se systém nacházel těsně po očkování.

Na Obrázku 4.1 je zobrazen fázový portrét systému *SIR* se *state dependent* pulzní vakcinací. V obrázku jsou vyznačeny hraniční hodnoty pro jednotlivé kategorie pomocí přímek - hodnota S^* vertikální přímkou a hodnota h horizontální, pro kterou zavedeme označení

$$\Gamma_h = \{(S, I) \in \mathbb{R}_+^2; S \geq 0, I = h\}.$$

Dále jsou ve fázovém portrétu části orbit, jejichž počáteční bod odpovídá stavu systému bezprostředně po aplikaci vakcíny a koncový zase stavu, ve kterém dojde ke splnění podmínek pro vakcinaci. Tyto orbity budu značit γ_{n+} ,

$$\gamma_{n+} = \{(S(t), I(t)) \in K; t \in (t_n, t_{n+1}]\}.$$

Obrázek 4.1 zachycuje chování systému a jak se vyvíjí. Systém startuje z bodu A_0 a vyvíjí se po orbitě γ_{0+} . Ta překročí nejprve kritickou hodnotu S^* a až poté protne v okamžiku t_1 přímkou Γ_h a to v bodě B_1 . V této chvíli jsou splněny podmínky pro očkování a stav systému přejde do bodu A_1 a dál se vyvíjí podél orbity γ_{1+} .

V článku [10] je uvedena následující definice *k-periodické orbity*.

Definice 4.1 (k-periodická orbita) *Orbitu $\gamma_n^k = \bigcup_{i=0}^{k-1} \gamma_{(n+i)+}$ systému (4.1) nazveme k-periodickou, jestliže existuje $k \in \mathbb{N}$ nejmenší takové, že*

$$S_n = S_{n+k}.$$

Jinými slovy *k-periodická orbita* značí existenci periodického řešení a k udává, kolikrát provedeme očkování, než nastane znovu rovnost $S_n = S_{n+k}$.

V článku [10] je dokázáno několik vět, které mluví o existenci takových orbit a o jejich stabilitě.

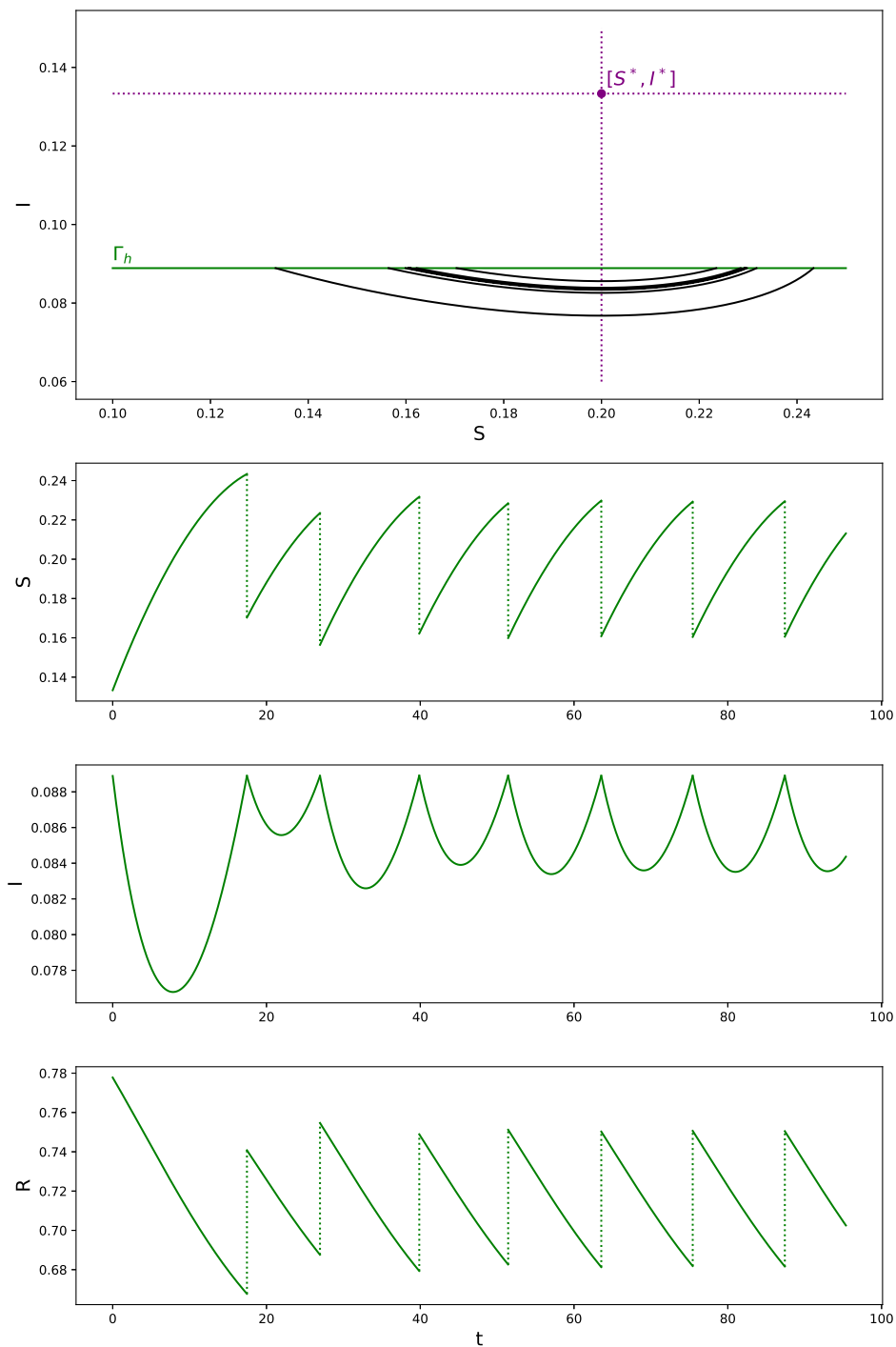
Věta 4.2 *Nechť $h \leq I^*$. Pak pro libovolné $p \in (0, 1)$ existuje 1-periodická nebo 2-periodická orbita systému (4.1), (4.2) které jsou asymptoticky stabilní. Žádné jiné k-periodické orbity ($k > 2$) systému (4.1), (4.2) neexistují.*

Věta 4.3 *Nechť $h > I^*$. Potom je pro libovolné $p \in (0, 1)$ pravdivá jedna z následujících možností.*

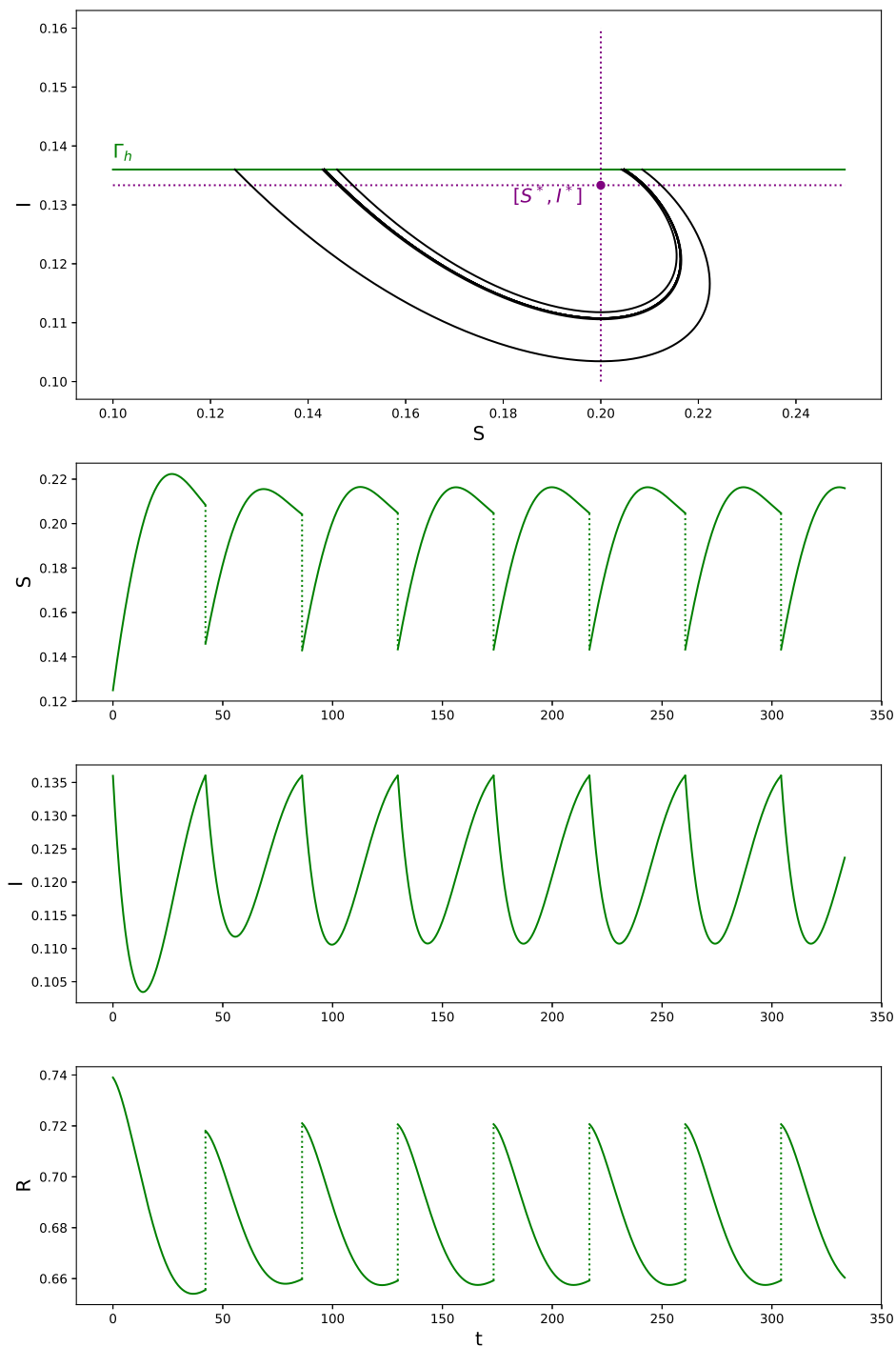
1. *Nechť existuje konstanta $S_C \in (0, S^*)$ taková, že orbita γ_{C+} systému (4.1), (4.2), kde $A_C = (S_C, h)$, je tečnou přímkou Γ_h v bodě (S^*, h) . Pak platí-li $(1-p)(1-h) < S_C$, má systém (4.1), (4.2) 1-periodickou nebo 2-periodickou orbitu a tato orbita je asymptoticky stabilní. Jinou k-periodickou orbitu ($k > 2$) systém (4.1), (4.2) nemá.*

2. Jestliže pro libovolné $S_C \in (0, S^*)$ protne orbita γ_{C+} systému (4.1), (4.2), kde $A_C = (S_C, h)$, přímku Γ_h v bodě (\tilde{S}, h) , přičemž $\tilde{S} > S^*$, potom má systém (4.1), (4.2) 1-periodickou nebo 2-periodickou orbitu a tato orbita je asymptoticky stabilní. Jinou k -periodickou orbitu ($k > 2$) systém nemá.
3. Jestliže pro libovolné $S_C \in (0, S^*)$ neprotne orbita γ_{C+} systému (4.1), (4.2), kde $A_C = (S_C, h)$, přímku Γ_h , potom neexistuje žádná k -periodická orbita ($k \in \mathbb{N}$) systému (4.1), (4.2).

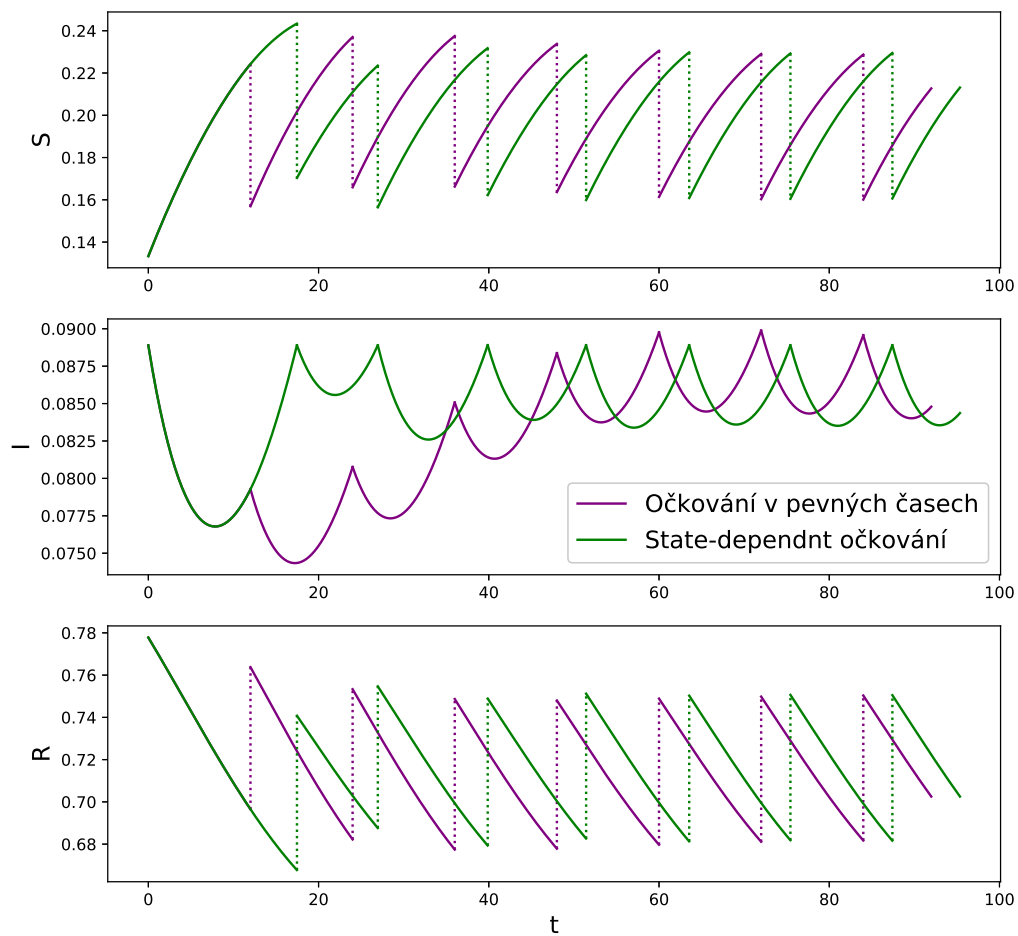
Na Obrázku 4.2 je zachyceno chování modelu *SIR* se state-dependent pulzní vakcinací s periodickou orbitou pro $h \leq I^*$, na Obrázku 4.3 pro $h > I^*$. Obrázek 4.4 srovnává pulzní očkování s pevnými intervaly očkování a *state dependent* pulzní očkování očkování.



Obrázek 4.2: a) Fázový portrét systému se *state dependent* pulzním očkováním pro $h \leq I^*$ s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$, $h = 0,089$. b) Řešení tohoto systému odpovídající počátečním podmínkám $S_0 = 0,13$, $I_0 = 0,089$, $R_0 = 0,781$.



Obrázek 4.3: a) Fázový portrét systému se *state dependent* pulzním očkováním pro $h > I^*$ s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$, $h = 0,136$. b) Řešení tohoto systému odpovídající počátečním podmínkám $S_0 = 0,125$, $I_0 = 0,136$, $R_0 = 0,739$.



Obrázek 4.4: Srovnání *state dependent* pulzního očkování s hodnotou $h = 0.089$ a pulzního očkování s pevnými intervaly očkování délky $T = 12$ s parametry modelů $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$.

Část II
Model SIRS

Kapitola 5

Model SIRS s demografickým efektem

Jednou z hypotéz, na kterých byl vystavěn model *SIR*, byl předpoklad, že jedinci z kategorie *R* získávají vůči modelované nemoci trvalou imunitu. Tu lze získat buď uzdravením se nebo v modelech s vakcinací i úspěšným očkováním. V praxi máme ale řadu nemocí, které nám nezaručí získání trvalé imunity po jejich prodělání. Výborným příkladem je například chřipka.

Model *SIRS* je založen na stejných hypotézách jako model *SIR* s demografickým efektem, který byl představen v první kapitole. Jedinou změnou oproti základnímu modelu je fakt, že uzdravení jedinci nezůstávají v kategorii *R* trvale, ale po vyprchání imunity se vrací zpět do kategorie ohrožených jedinců *S*. Tento přesun se realizuje pomocí parametru $\gamma \in (0, 1)$. Člen γR pak udává, jaká část uzdravených se stává v daném okamžiku ohroženou. Dynamiku modelu *SIRS* popisuje systém diferenciálních rovnic 1. řádu spolu s počátečními podmínkami

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t) + \gamma R(t), \quad (5.1)$$

$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \quad (5.2)$$

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

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

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

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

Samozřejmě zůstává v platnosti i konstantní velikost populace (1.1). Není obtížné nahlédnout, že základní reprodukční číslo modelu $SIRS$ je stejné jako u původního modelu SIR , tj.

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

Díky podmínce (1.1) lze systém (5.1), (5.2), (5.3) zredukovat na systém o dvou rovnicích

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t) + \gamma(1 - S(t) - I(t)), \quad (5.4)$$

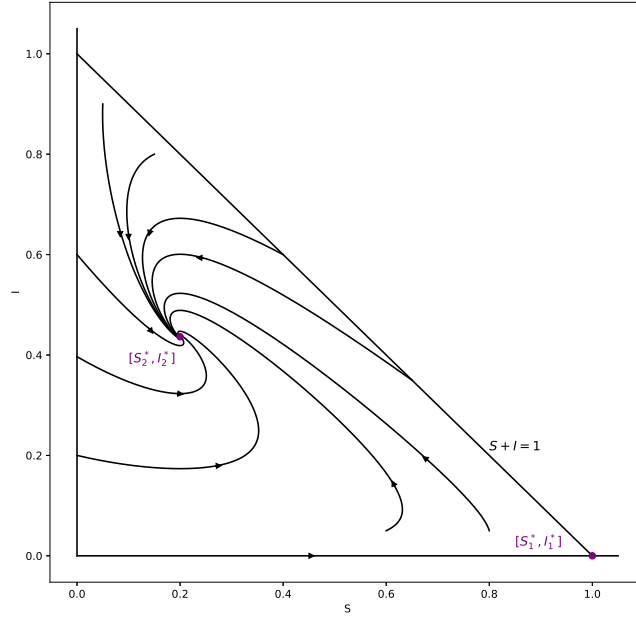
$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t). \quad (5.5)$$

Rovnice (5.4), (5.5) generují planární dynamický systém, který má dva kritické body

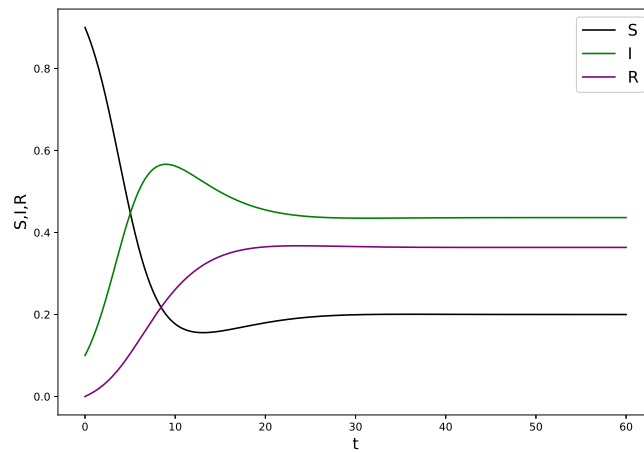
$$\begin{aligned} S_1^* &= 1, & I_1^* &= 0, \\ S_2^* &= \frac{1}{\mathcal{R}_0}, & I_2^* &= \frac{(\mu + \gamma)(\alpha - \beta - \mu)}{\alpha(\beta + \mu + \gamma)}. \end{aligned}$$

Propukne-li epidemie, tj. $\mathcal{R}_0 > 1$, je první bod nestabilní a druhý naopak lokálně asymptoticky stabilní.

Na Obrázku 5.1 je fázový portrét systému (5.4), (5.5), na Obrázku 5.2 pak můžeme vidět, jak se mění velikost jednotlivých kategorií v případě, že $\mathcal{R}_0 > 1$.



Obrázek 5.1: Fázový portrét modelu *SIRS* s demografickým efektem s parametry $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$.



Obrázek 5.2: Řešení systému (5.1), (5.2), (5.3) s parametry $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$ a počátečními podmínkami $S_0 = 0,9$, $I_0 = 0,1$, $R_0 = 0$.

Kapitola 6

Model SIRS s konstantním očkováním

V této kapitole představím model *SIRS* s konstantním očkováním. Princip konstantního očkování byl popsán ve druhé kapitole, kde byl představen model *SIR* s konstantním očkováním. Pro úplnost jej ale uvedu znovu.

P1 Očkujeme nově narozené jedince. Parametr $p \in (0, 1)$ udává míru úspěšnosti očkování. Výraz $p\mu$ značí část úspěšně naočkovaných novorozenců, naopak $(1-p)\mu$ jsou ti, u kterých se očkování nezdařilo a jsou tedy ohrožení zkoumanou nemocí.

Dynamiku modelu *SIRS* s konstantní vakcinací lze tedy popsat rovnicemi¹

$$S'(t) = -\alpha S(t)I(t) + (1-p)\mu - \mu S(t) + \gamma(1 - S(t) - I(t)), \quad (6.1)$$

$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \quad (6.2)$$

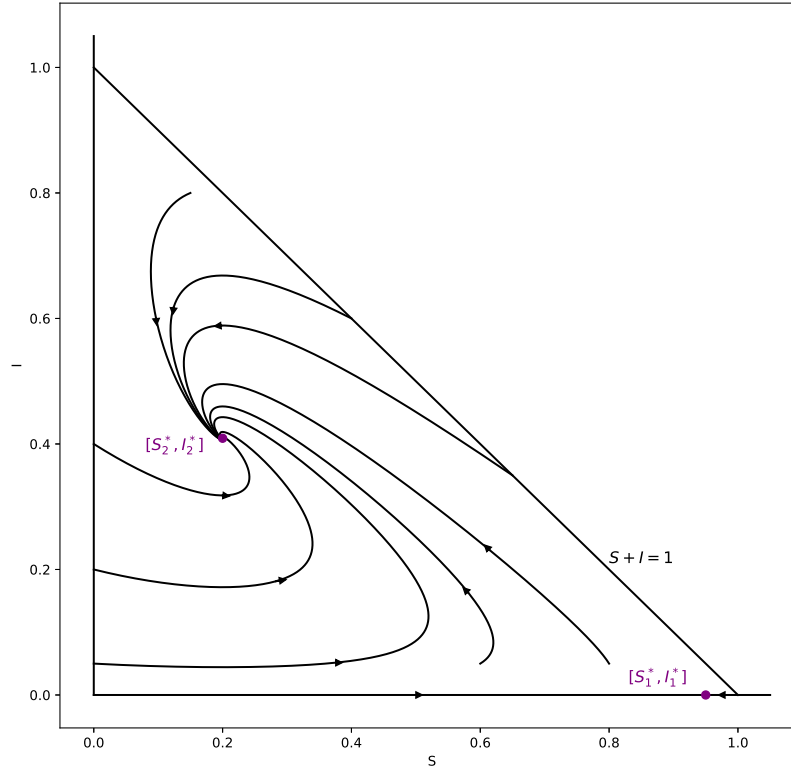
s počátečními podmínkami

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0.$$

Základní reprodukční číslo je stejné jako u modelu *SIRS*, tj.

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

¹Uvádím pouze rovnice popisující dynamiku kategorií ohrožených S a infikovaných I , neboť velikost kategorie uzdravených osob R snadno dopočteme z (1.1).



Obrázek 6.1: Fázový portrét modelu *SIRS* s konstantním očkováním s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$.

Tento systém má dva kritické body,

$$\begin{aligned} S_1^* &= 1 - \frac{p\mu}{\gamma + \mu}, & I_1^* &= 0, \\ S_2^* &= \frac{1}{\mathcal{R}_0}, & I_2^* &= \frac{(1-p)\alpha\mu + \gamma(\alpha - \beta - \mu) - \mu(\beta + \mu)}{\alpha(\beta + \mu + \gamma)}. \end{aligned}$$

Je-li $\mathcal{R}_0 < 1$, je kritický bod (S_1^*, I_1^*) lokálně asymptoticky stabilní, což odpovídá situaci, kdy žádná epidemie nepropukne. Avšak nás zajímá případ s $\mathcal{R}_0 > 1$. Budeme se snažit zajistit dostatečně velkou míru úspěšnosti očkování p tak, aby kritický bod (S_1^*, I_1^*) byl asymptoticky stabilní, nikoli nestabilní. Jen tak se podaří

potlačit hrozící epidemii. Podobně jako v druhé kapitole lze odvodit podmínku

$$p > \frac{\gamma + \mu}{\mu} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) = p_c.$$

Zároveň ale musí platit, že $p \in (0, 1)$, tedy

$$\frac{\gamma + \mu}{\mu} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) < 1.$$

Tuto podmínku lze vyjádřit ve tvaru

$$\gamma < \frac{\mu(\beta + \mu)}{\alpha - \beta - \mu}. \quad (6.3)$$

Nesplňují-li parametry modelu podmínku (6.3), pak ani 100% míra úspěšnosti očkování nezabrání vzniku epidemie.

Pro ilustraci při referenčních hodnotách parametrů, které v této práci používám, tj. $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\mu = 0,02$ by musel být parametr $\gamma < 0,005$ a i v tomto případě bychom museli pro úspěšné očkování zajistit míru úspěšnosti očkování větší $p_c \cong 0,996$. Tak malé γ ale znamená velmi slabou vazbu mezi kategoriemi S a R , tj. množství jedinců, kteří se stávají znovu ohroženými, je zanedbatelné.

Ukazuje se tedy, že konstantní očkování není v případě nemoci modelované prostřednictvím modelu *SIRS* adekvátní a je potřeba zvolit jinou očkovací strategii.

Kapitola 7

Model SIRS s pulzním očkovaním v pevných časech

Jednou z nemocí, pro jejíž modelování by mohl být model *SIRS* vhodný, je chřipka. Existuje sice mnoho kmenů a mutací tohoto viru, ale zde mám na mysli „běžnou“ chřipku, která se v populaci vzedne vždy na podzim a ještě mohutněji na jaře. Proti některým kmenům chřipky existují očkovací vakcíny. Každý rok se tak rozjíždí kampaň, která má za cíl zvýšit úroveň očkovaní v populaci. Tento přístup tak odpovídá strategii pulzního očkovaní s pevnými intervaly očkovaní. Připomeňme ještě základní princip *fixed-time* pulzního očkovaní.

P2 Očkovaní provádíme pouze v kategorii ohrožených osob a provádí se periodicky s periodou délky T . Míru úspěšnosti očkovaní označme jako $p \in (0, 1)$.

Stejně jako u modelu *SIR* s pulzním očkovaním s pevnými intervaly očkovaní se i zde popisovaný model chová mezi pulzy, tj. na intervalech $((n - 1)T, nT]$, jako model *SIRS* bez očkovaní, který byl představen v páté kapitole. V pravých krajních bodech těchto intervalů ale dochází ke skokům, na které můžeme nahlížet, jako na „přenastavení“ počátečních podmínek systému *SIRS* pro následující časový

interval. Dynamiku modelu lze popsat následovně¹

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t) + \gamma(1 - S(t) - I(t)), \\ I'(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \end{aligned} \right\} t \in ((n-1)T, nT], \quad (7.1)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(nT) &= -pS(nT), \\ \Delta I(nT) &= 0, \end{aligned} \right\} t = nT, \quad (7.2)$$

kde $n \in \mathbb{N}$. Přitom nás zajímají taková řešení, která splňují počáteční podmínky

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0.$$

Pro kategorie S a I bezprostředně po aplikaci vakcinace tedy platí

$$S_n = S(nT+) = (1-p)S(nT), \quad (7.3)$$

$$I_n = I(nT+) = I(nT). \quad (7.4)$$

Na Obrázku 7.1 je zobrazen průběh epidemie při pulzním očkování populace.

7.1. *Infection free* řešení

Nyní ukážu existenci a odvodím podmínku pro stabilitu tzv. *infection free* řešení, tedy řešení systému (7.1), (7.2) za podmínky

$$I(t) = 0, \forall t \geq 0. \quad (7.5)$$

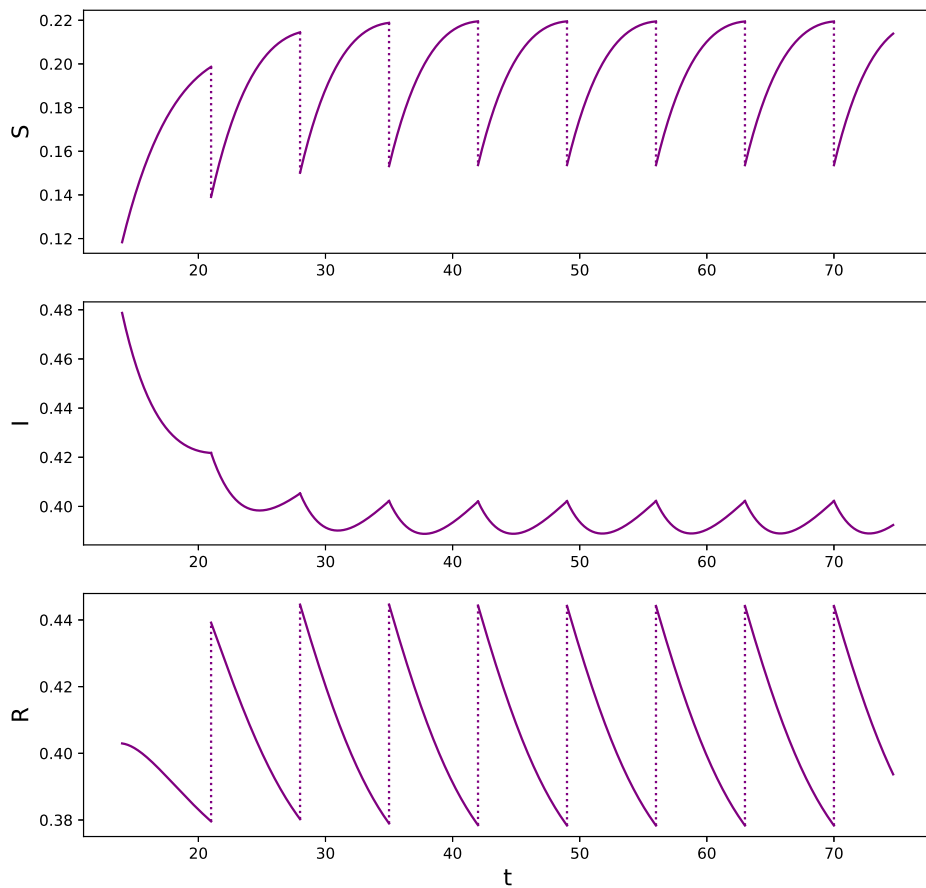
Důvod je stejný jako ve třetí kapitole. Umožní nám nahlédnout na chování populace pod pulzním očkováním bez přítomnosti nemoci. Díky podmínce (7.5) lze model (7.1), (7.2) zjednodušit na model

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= \mu - \mu S(t) + \gamma(1 - S(t)), \\ I'(t) &= 0, \end{aligned} \right\} t \in ((n-1)T, nT], \quad (7.6)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(nT) &= -pS(nT), \\ \Delta I(nT) &= 0, \end{aligned} \right\} t = nT. \quad (7.7)$$

Rovnici (7.6) lze snadno na intervalu $((n-1)T, nT]$ vyřešit, jelikož se jedná o diferenciální rovnici 1. řádu se separovanými proměnnými. Získáme tak řešení

¹Opět vzhledem k platnosti (1.1) rovnou vynechávám rovnice pro kategorii R .



Obrázek 7.1: Řešení systému (7.1), (7.2) s parametry $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$, $p = 0,3$, $T = 7$ a počátečními podmínkami $S_0 = 0,9$, $I_0 = 0,1$, $R_0 = 0$.

ve tvaru

$$S(t) = 1 - (1 - S((n-1)T+)) e^{(\mu+\gamma)((n-1)T-t)}. \quad (7.8)$$

Vztah (7.3) pro velikost kategorie ohrožených S bezprostředně po aplikaci vakcíny tak můžeme za pomoci řešení (7.8) přepsat

$$S_n = S(nT+) = (1-p) (1 - (1 - S_{n-1}) e^{-(\mu+\gamma)T}). \quad (7.9)$$

Stejně jako ve třetí kapitole můžeme na vztah (7.9) nahlížet jako na diferenční rovnici s jedním rovnovážným bodem

$$S^* = \frac{(1-p)(e^{(\mu+\gamma)T} - 1)}{e^{(\mu+\gamma)T} - 1 + p}. \quad (7.10)$$

Tento bod je asymptoticky stabilní, což značí, že posloupnost S_n generovaná pomocí (7.9) k němu konverguje. Dosadíme-li nyní (7.10) do řešení (7.8), obdržíme tak řešení systému v pro nás výhodném tvaru²

$$\tilde{S}(t) = 1 - \frac{p}{e^{(\mu+\gamma)T} - 1 + p} e^{(\mu+\gamma)(nT-t)}, \quad t \in ((n-1)T, nT]. \quad (7.11)$$

Toto řešení je periodické (což vzhledem k periodě T , kterou „nutíme“ celému systému není překvapující), neboť platí

$$\begin{aligned} \tilde{S}(t+T) &= 1 - \frac{p}{e^{(\mu+\gamma)T} - 1 + p} e^{(\mu+\gamma)((n+1)T-(t+T))} = \\ &= 1 - \frac{p}{e^{(\mu+\gamma)T} - 1 + p} e^{(\mu+\gamma)(nT-t)} = \tilde{S}(t), \quad t \in ((n-1)T, nT]. \end{aligned}$$

Využili jsme tu periodicitu systému (7.6),(7.7), tj.

$$t \in ((n-1)T, nT] \Leftrightarrow t+T \in (nT, (n+1)T].$$

7.2. Stabilita *infection free* řešení

Další vlastností, kterou budeme u *infection free* řešení (7.11) zkoumat, je jeho stabilita. Model bez infikovaných jedinců (7.6), (7.7) je zjednodušený případ

²Oplet budu toto řešení pro přehlednost značit s vlnovkou.

původního modelu. Pokud bychom neměli stabilitu u řešení takto jednoduchého modelu, co bychom mohli očekávat od jeho komplikovanější varianty? Navíc očkováním se snažíme kontrolovat průběh epidemií nebo jim předcházet. Nestabilita řešení (7.11) by tak znamenala neschopnost odhadnout jak se budou vyvíjet velikosti jednotlivých kategorií při drobných změnách v nastavení počátečních podmínek. Přihlédneme-li k faktu, že i velikosti jednotlivých kategorií není ve skutečnosti možné určit na jedince přesně, pak na stabilitě řešení musíme trvat, jinak by byl model nepoužitelný. V realitě by se mohly výsledky predikované modelem hrubě lišit od pozorovaných hodnot. Postup při vyšetřování stability bude obdobný, jako při vyšetřování *infection free* řešení modelu *SIR* s pulzním očkovaním s pevnými intervaly očkování ve třetí kapitole.

Nejprve dosadíme do (7.1) *infection free* řešení (7.11) a triviální řešení $\tilde{I}(t) = 0$ spolu s malými odchylkami $s(t)$ a $i(t)$, tj.

$$\begin{aligned}\hat{S}(t) &= \tilde{S}(t) + s(t), \\ \hat{I}(t) &= \tilde{I}(t) + i(t).\end{aligned}$$

Po dosazení dostaneme

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{S}(t)}{dt} + \frac{ds(t)}{dt} &= S'(t) = -\alpha(\tilde{S}(t) + s(t))(\tilde{I}(t) + i(t)) + \mu - \mu(\tilde{S}(t) + s(t)) + \\ &\quad + \gamma(1 - \tilde{I}(t) - i(t) - \tilde{S}(t) - s(t)), \\ \frac{d\tilde{I}(t)}{dt} + \frac{di(t)}{dt} &= I'(t) = \alpha(\tilde{S}(t) + s(t))(\tilde{I}(t) + i(t)) - \beta(\tilde{I}(t) + i(t)) - \mu(\tilde{I}(t) + i(t)).\end{aligned}$$

Odtud za použití (7.11) dostáváme soustavu

$$\frac{ds(t)}{dt} = -\mu s(t) - \alpha\tilde{S}(t)i(t) - \alpha s(t)i(t) - \gamma(i + s), \quad (7.12)$$

$$\frac{di(t)}{dt} = i(t)(\alpha\tilde{S}(t) - \alpha s(t) - \mu - \beta). \quad (7.13)$$

Tato soustava má triviální řešení a můžeme ji snadno linearizovat³ pomocí *Jaco-*

³Dostáváme se tak do situace, kdy můžeme využít výsledků Floquetovy teorie z dodatku A.

biho matice v triviálním řešení

$$\mathbf{J}(0,0) = \begin{pmatrix} -\mu - \gamma & -\alpha\tilde{S}(t) - \gamma \\ 0 & \alpha\tilde{S}(t) - \mu - \beta \end{pmatrix}.$$

Uvažujme dále počáteční podmínky

$$\begin{aligned} s_1(0) &= 1, & i_1(0) &= 0, \\ s_2(0) &= 0, & i_2(0) &= 1, \end{aligned}$$

s jejichž pomocí najdeme fundamentální matici soustavy (7.12), (7.13). Díky periodicitě se stačí omezit na interval $[0, T]$. Fundamentální matice tak má tvar

$$\mathbf{U}(t) = \begin{pmatrix} e^{-(\mu+\gamma)t} & s_2(t) \\ 0 & \exp\left(\alpha \int_0^t \tilde{S}(u) \, du - (\mu + \beta)t\right) \end{pmatrix}.$$

Multiplikátory (tzn. vlastní čísla matice $\mathbf{U}(T)$) pak jsou

$$\rho_1 = e^{-(\mu+\gamma)T}, \quad \rho_2 = \exp\left(\alpha \int_0^T \tilde{S}(t) \, dt - (\mu + \beta)T\right).$$

Multiplikátor ρ_1 je v absolutní hodnotě menší než jedna, tj.

$$|e^{-(\mu+\gamma)T}| < 1.$$

Avšak pro stabilitu potřebujeme aby totéž platilo i pro druhý multiplikátor, tedy požadujeme

$$\left| \exp\left(\alpha \int_0^T \tilde{S}(t) \, dt - (\mu + \beta)T\right) \right| < 1.$$

Odtud dostáváme

$$\int_0^T \tilde{S}(t) \, dt < \frac{\mu + \beta}{\alpha} T.$$

Dosadíme-li z (7.11) do integrálu a vypočteme jej, pak dostáváme následující podmínku pro asymptotickou stabilitu

$$\frac{((\mu + \gamma)T - p)(e^{(\mu + \gamma)T} - 1) + (\mu + \gamma)pT}{(\mu + \gamma)T(p - 1 + e^{(\mu + \gamma)T})} < \frac{\mu + \beta}{\alpha}. \quad (7.14)$$

Je-li tato podmínka splněna, dochází k utlumení výchylek $s(t), i(t)$ a řešení (7.11) je stabilní.

7.3. Odhad periody

Naším hlavním cílem je nyní poskytnout nějaký odhad pro optimální velikost periody. Je zřejmé, že optimální znamená v tomto případě největší možná, neboť očkování bývá nákladné, takže chceme očkovat v co nejdelších časových rozestupech.

Jednou možností je využít podmínku pro stabilitu (7.14). Jelikož je její pravá strana rostoucí vzhledem k T , můžeme nerovnost nahradit rovností a pomocí softwaru najít pro konkrétní parametry přibližný odhad pro maximální velikost periody T .

K jinému možnému odhadu lze dojít na základě stejné úvahy jako při odvozování základního reprodukčního čísla. Naším cílem je zajistit, aby klesal počet infikovaných jedinců, tj. aby

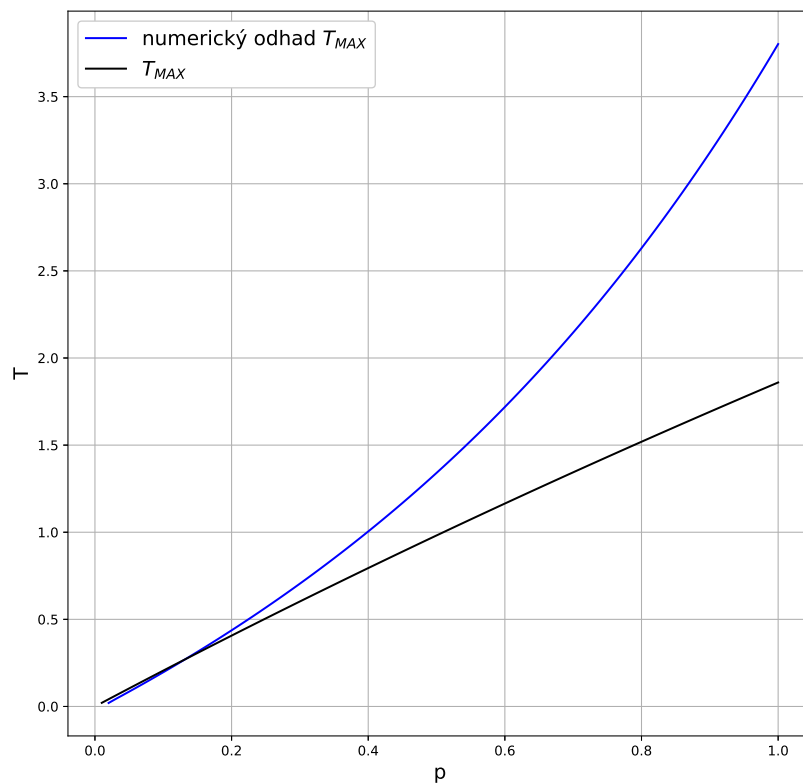
$$I'(t) = \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t) < 0.$$

Odtud pak dostáváme

$$S(t) < \frac{\mu + \beta}{\alpha}. \quad (7.15)$$

Kategorie ohrožených jedinců S nabývá vždy těsně před aplikací vakcíny svého lokálního maxima $S(nT)$. Tuto hodnotu můžeme aproximovat pomocí (7.11). Počet ohrožených jedinců těsně před očkováním tak můžeme vzhledem ke vztahu (7.15) odhadnout jako

$$\tilde{S}(nT) = 1 - \frac{p}{p - 1 + e^{(\mu + \gamma)T}} \approx \frac{\mu + \beta}{\alpha}$$



Obrázek 7.2: Odhady maximální periody očkování v závislosti na koeficientu p .

a odtud už snadno dostaneme odhad pro periodu T .

$$T_{MAX} \approx \frac{1}{(\mu + \gamma)} \ln \left(1 + \frac{p(\mu + \beta)}{\alpha - \mu - \beta} \right).$$

Kapitola 8

Model SIRS – state dependent pulzní očkování

8.1. Úvod

V této kapitole představím model *SIRS* se *state dependent* pulzním očkováním. Výchozím modelem je opět model *SIRS* s demografickým efektem, který je popsán rovnicemi (5.1), (5.2), (5.3). K tomuto modelu nyní připojíme následující předpoklad, který popisuje způsob očkování a který již byl jednou představen ve čtvrté kapitole.

P3 Očkování provádíme pouze v kategorii ohrožených osob. Míra úspěšnosti očkování je $p \in (0, 1)$. Očkujeme pokud

1. kategorie infikovaných jedinců I dosáhne kritické, předem stanovené hodnoty $h \in (0, 1)$, a zároveň
2. kategorie ohrožených jedinců dosáhne nebo překročí hraniční hodnotu, tj. $S \geq S^* = 1/\mathcal{R}_0$.

Propojením modelu *SIRS* s demografickým efektem a očkovací strategie **P3** je popsáno rovnicemi

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t) + \gamma R(t), \\ I'(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \\ R'(t) &= \beta I(t) - \mu R(t) - \gamma R(t), \end{aligned} \right\} (I \neq h) \vee (I = h \wedge S < S^*),$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(t) &= -pS(t), \\ \Delta I(t) &= 0, \\ \Delta R(t) &= pS(t), \end{aligned} \right\} I = h \wedge S \geq S^*.$$

Díky konstantní velikosti populace (1.1) můžeme systém opět zredukovat jen na dvě rovnice

$$\left. \begin{aligned} S'(t) &= -\alpha S(t)I(t) + \mu - \mu S(t) + \gamma(1 - S(t) - I(t)), \\ I'(t) &= \alpha S(t)I(t) - \beta I(t) - \mu I(t), \end{aligned} \right\} (I \neq h) \vee (I = h \wedge S < S^*), \quad (8.1)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta S(t) &= -pS(t), \\ \Delta I(t) &= 0, \end{aligned} \right\} I = h \wedge S \geq S^*. \quad (8.2)$$

Je potřeba také uvažovat počáteční podmínky, tj.

$$\begin{aligned} S(0) &= S_0 > 0, \\ I(0) &= I_0 > 0. \end{aligned} \quad (8.3)$$

Zajímá nás pouze případ, kdy $\mathcal{R}_0 > 1$, tj. kdy propukne epidemie. V této situaci je kritický bod modelu *SIRS* s demografickým efektem

$$(S^*, I^*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{(\mu + \gamma)(\alpha - \beta - \mu)}{\alpha(\beta + \mu + \gamma)} \right)$$

lokálně asymptoticky stabilní. Podívejme se nejprve trochu blíže na oblast

$$K = \{(S, I); S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq 1\}.$$

Tato oblast je pozitivně invariantní vzhledem k libovolnému řešení systému (5.1), (5.2), (5.3) s počáteční podmínkou $(S_0, I_0) \in K \setminus \{(S, I); S = 0 \vee I = 0\}$. Dále se nám postačí omezit na tuto oblast, neboť zahrnuje všechny biologicky reálné stavy systému. Mohou nastat dva případy.

1. Systém (5.1), (5.2), (5.3) nemá v K žádnou periodickou orbitu. Pak oblast $K \setminus \{(S, I); S = 0 \vee I = 0\}$ je nutně oblastí asymptotické stability kritického bodu (S^*, I^*) .
2. V oblasti K existuje alespoň jedna periodická orbita systému (5.1), (5.2), (5.3). V tomto případě se může orbita buď přimknout k nějaké periodické orbitě, nebo dospěje do kritického bodu (S^*, I^*) .

8.2. Periodická řešení

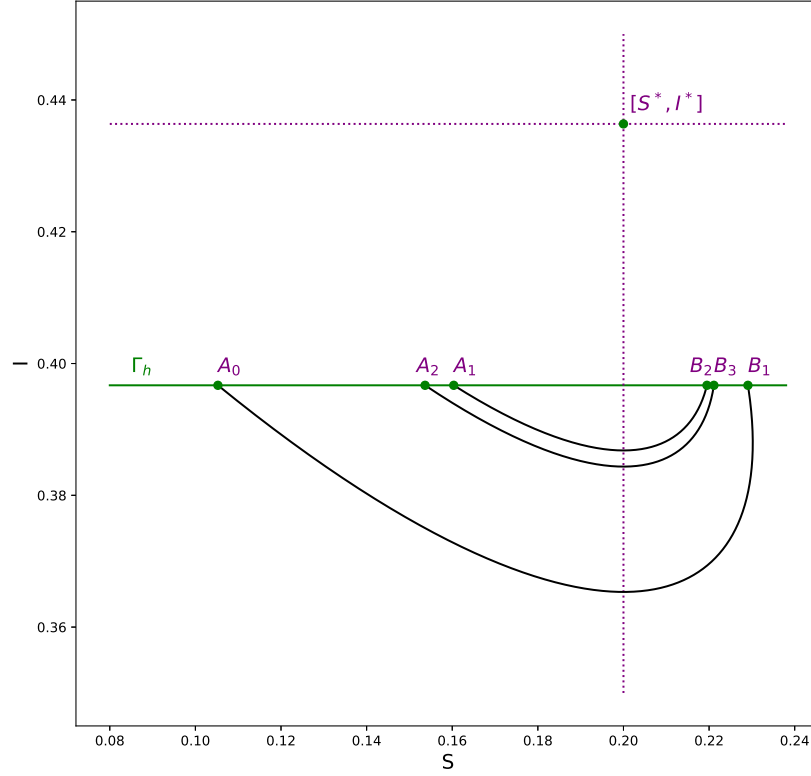
Nyní si ukážeme, že model (8.1), (8.2) může mít také periodické řešení. Zadefinujeme ale nejprve několik posloupností, které budou uchovávat informace o jednotlivých očkováních.

- Posloupnost $\{t_n\}$ je rostoucí posloupnost časových okamžiků, ve kterých jsou splněny impulzní podmínky, tzn. $I(t_n) = h$, $S(t_n) \geq S^*$.
- Posloupnost $\{S_n\}$ obsahuje informace o velikosti kategorie ohrožených jedinců v časech t_n , tj. $S_n = S(t_n)$.
- Posloupnost $\{B_n\}$ je posloupnost bodů z fázového portréту, ve kterých se systém nacházel před očkováním, tj. v okamžiku $\{t_n\}$ a posloupnost $\{A_n\}$ obsahuje body fázového portréту odpovídající stavu systému po aplikaci vakcíny:

$$\begin{aligned} A_n &= ((1-p)S_n, h), \\ B_n &= (S_n, h). \end{aligned} \tag{8.4}$$

Na Obrázku 8.1 je zobrazen fázový portrét systému SIR se *state dependent* pulzním očkováním. Jsou zde vyznačeny hraniční hodnoty pro jednotlivé kategorie pomocí přímk - hodnota S^* vertikální přímkou a hodnota h horizontální, pro kterou jsme zavedli ve čtvrté kapitole označení

$$\Gamma_h = \{(S, I) \in \mathbb{R}_+^2; S \geq 0, I = h\}.$$



Obrázek 8.1: Fázový portrét systému s pulzním *state dependent* očkováním s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$, $h = 0,397$.

Dále jsou ve fázovém portrétu části orbit, jejichž počáteční bod odpovídá stavu systému bezprostředně po aplikaci vakcíny a koncový zase stavu, ve kterém dojde ke splnění podmínek pro vakcinaci. Tyto orbity budu značit γ_{n+} ,

$$\gamma_{n+} = \{(S(t), I(t)) \in K; t \in (t_n, t_{n+1}]\}.$$

Připomeňme ještě definici periodické orbity, jež byla uvedena ve čtvrté kapitole.

Definice 8.1 (k-periodická orbita) Orbitu $\gamma_n^k = \bigcup_{i=0}^{k-1} \gamma_{(n+i)+}$ systému (8.1), (8.2) nazveme *k-periodickou*, jestliže existuje $k \in \mathbb{N}$ nejmenší takové, že

$$S_n = S_{n+k}.$$

Mohou nastat dva případy:

- (i) $h \leq I^*$,
- (ii) $h > I^*$.

Pro $h \leq I^*$ můžeme vyslovit následující větu.

Věta 8.1 *Nechť $h \leq I^*$. Pro libovolné $p \in (0, 1)$ takové, že $(1 - p)(1 - h) < S^*$, existuje 1-periodická nebo 2-periodická orbita systému (8.1), (8.2), které jsou asymptoticky stabilní. Žádné jiné k -periodické orbity ($k > 2$) systému (8.1), (8.2) neexistují.*

Důkaz: Pro libovolný bod $X_0 \in K \setminus \{(S, I); S = 0 \vee I = 0\}$ je orbita systému (5.4), (5.5) procházející tímto bodem přitahována ke kritickému bodu (S^*, I^*) nebo k periodické orbitě obíhající tento kritický bod. Odtud a z konstrukce fázového portréту vyplývá, že orbita systému (8.1), (8.2), která startuje z bodu $B_0 = (S_0, h) \in K$, $S_0 > S^*$, protne Γ_h nekonečně krát, kvůli pulznímu očkování (8.2).

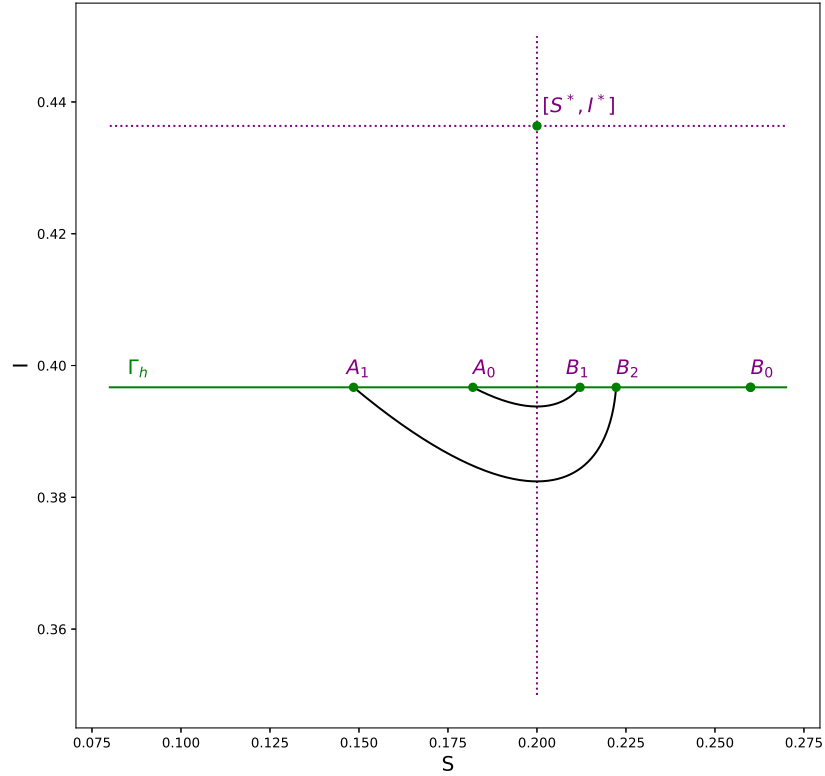
Uvažujme dále posloupnost $\{A_n\}$, $A_n = ((1 - p)S_n, h) \in K$ a posloupnost $\{B_n\}$, $B_n = (S_n, h) \in K$ definované v (8.4). Z definice (8.4) také vyplývá, že $S_n > S^*$, $\forall n \in \mathbb{N}_0$, viz Obrázek 8.2.

Uvažujme nyní dva různé body posloupnosti $\{B_n\}$, bod $B_i = (S_i, h)$ a bod $B_j = (S_j, h)$, $i \neq j$, $S_i < S_j$. Pak v důsledku pulzního očkování (8.2) skočí jim odpovídající orbity do bodů $A_i = ((1 - p)S_i, h)$, $A_j = ((1 - p)S_j, h)$, přičemž $(1 - p)S_i < (1 - p)S_j$. Orbity se dále vyvíjejí podle (8.1) až dospějí do bodů $B_{i+1} = (S_{i+1}, h)$, $B_{j+1} = (S_{j+1}, h)$. Jelikož se ale orbity ve fázovém portrétu nemůžou křížit, musí nutně platit $S_{j+1} < S_{i+1}$. Tedy

$$\begin{aligned} S^* \leq S_i < S_j \leq 1 - h &\Rightarrow 0 < (1 - p)S_i < (1 - p)S_j < S^* \Rightarrow \\ &\Rightarrow S^* \leq S_{j+1} < S_{i+1} \leq 1 - h. \end{aligned} \quad (8.5)$$

Mohou nastat následující situace.

- Je-li $S_0 = S_1$, pak má systém (8.1), (8.2) 1-periodickou orbitu.



Obrázek 8.2: Fázový portrét systému s pulzním *state dependent* očkováním.

- Je-li $S_0 \neq S_1$ a $S_2 = S_0$, pak má systém (8.1), (8.2) 2-periodickou orbitu.

Nenastane-li ani jedna z těchto situací, tj. $S_0 \neq S_1 \neq S_2$, pak mohou nastat následující případy.

1. $S_0 < S_1$ potom z (8.5) plyne $S_1 > S_2$.

- (a) Nechť je $S_2 < S_0 < S_1$. Pak opakovaným použitím (8.5) dostaneme

$$S^* \leq \dots < S_{2k} < \dots < S_2 < S_0 < S_1 < \dots < S_{2k+1} < \dots \leq 1 - h.$$

Označíme $\lambda_1 = \lim_{k \rightarrow \infty} S_{2k+1}$, $\lambda_2 = \lim_{k \rightarrow \infty} S_{2k}$. Tyto limity musí být ve vztahu $S^* \leq \lambda_2 < \lambda_1 \leq 1 - h$. Existuje tedy asymptoticky stabilní

2-periodická orbita systému (8.1), (8.2).

(b) Nechť je $S_0 < S_2 < S_1$. Opakovaným použitím (8.5) dostaneme

$$S^* \leq S_0 < S_2 \cdots < S_{2k} < \cdots < S_{2k+1} < \cdots < S_3 < S_1 \leq 1 - h.$$

Pak $S^* \leq \lambda_2 = \lambda_1 \leq 1 - h$ a systém (8.1), (8.2) má asymptoticky stabilní 1-periodickou orbitu.

2. $S_1 < S_0$ potom z (8.5) plyne $S_2 > S_1$.

(a) Nechť je $S_1 < S_0 < S_2$. Opakovaným použitím (8.5) dostaneme

$$S^* \leq \cdots < S_{2k+1} < \cdots < S_1 < S_0 < S_2 < \cdots < S_{2k} < \cdots \leq 1 - h.$$

Tedy $S^* \leq \lambda_1 < \lambda_2 \leq 1 - h$ a systém (8.1), (8.2) má asymptoticky stabilní 2-periodickou orbitu

(b) Nechť je $S_1 < S_2 < S_0$. Opakovaným použitím (8.5) dostaneme

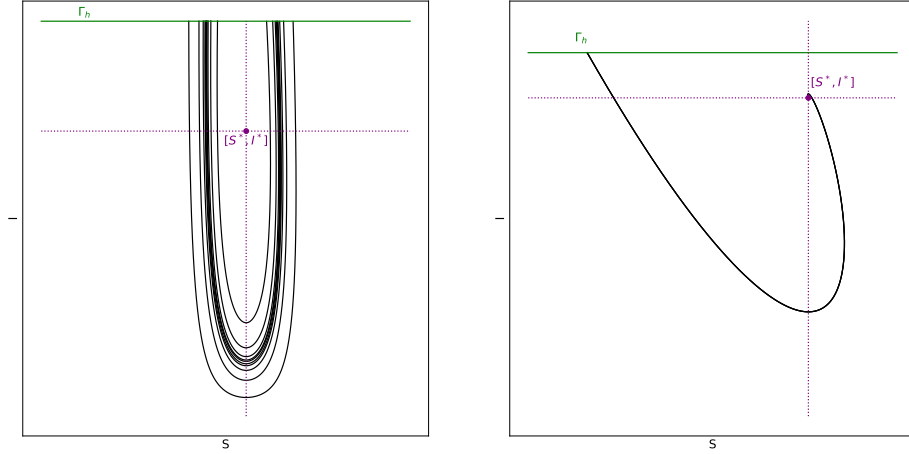
$$S^* \leq S_1 < \cdots < S_{2k+1} < \cdots < S_{2k} < \cdots < S_2 < S_0 \leq 1 - h.$$

Pak $S^* \leq \lambda_1 = \lambda_2 \leq 1 - h$ a systém (8.1), (8.2) má asymptoticky stabilní 1-periodickou orbitu. \square

Pro $h > I^*$ můžeme vyslovit následující větu, kterou zde uvedu bez podrobného důkazu. Důkaz by se prováděl podobně jako důkaz věty 4.3 pro model *SIR*, viz [9].

Věta 8.2 *Nechť $h > I^*$. Potom je pro libovolné $p \in (0, 1)$ pravdivá jedna z následujících možností.*

1. *Nechť existuje konstanta $S_C \in (0, S^*)$ taková, že orbita γ_{C+} systému (8.1), (8.2), kde $A_C = (S_C, h)$, je tečnou přímkou Γ_h v bodě (S^*, h) . Pak platí-li $(1-p)(1-h) < S_C$, má systém (8.1), (8.2) 1-periodickou nebo 2-periodickou orbitu a tato orbita je asymptoticky stabilní. Jinou k -periodickou orbitu ($k > 2$) systém (8.1), (8.2) nemá.*

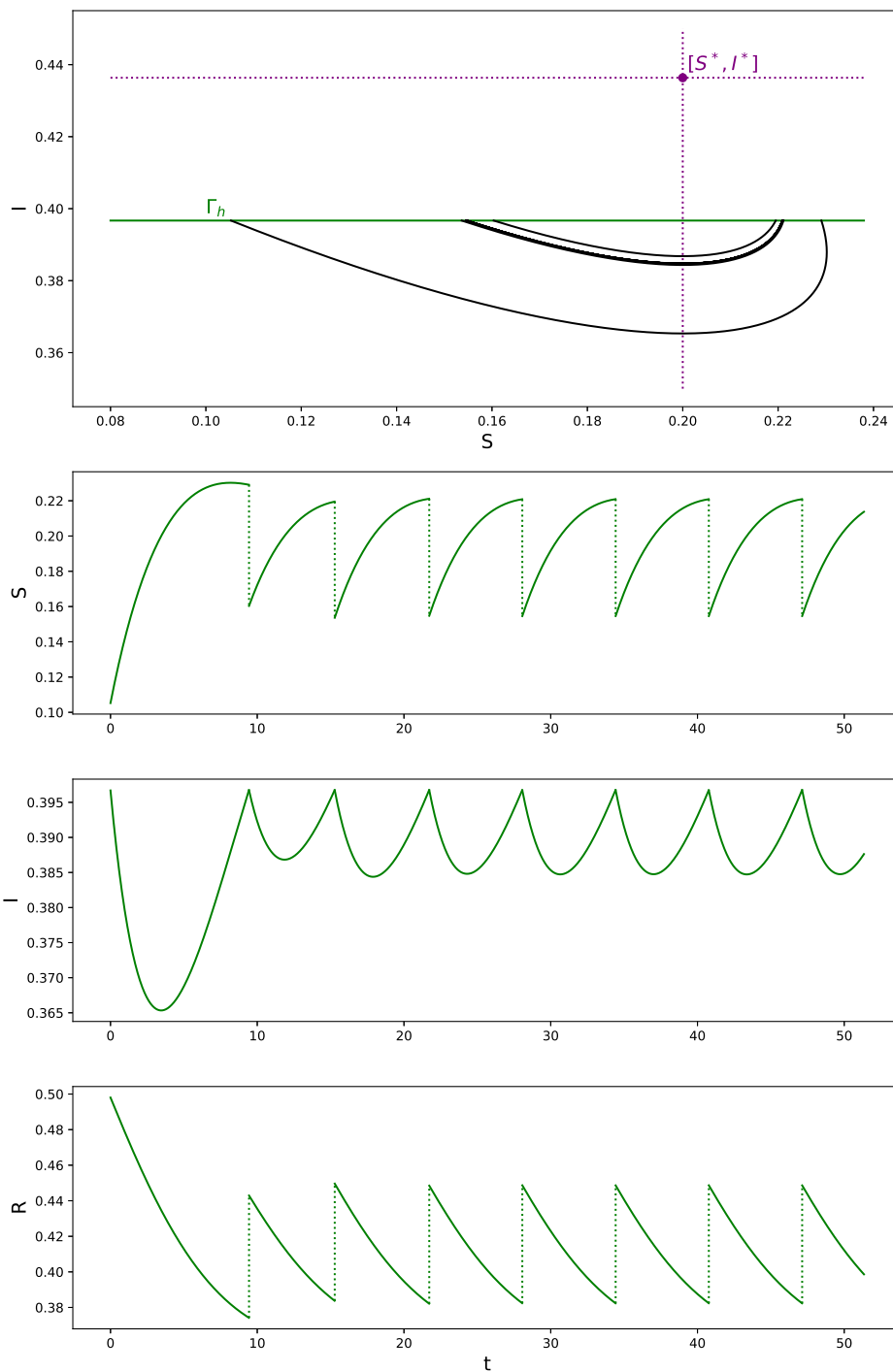


Obrázek 8.3: a) Fázový portrét ilustrující případ 2 z Věty 8.2. b) Fázový portrét ilustrující případ 3 z Věty 8.2.

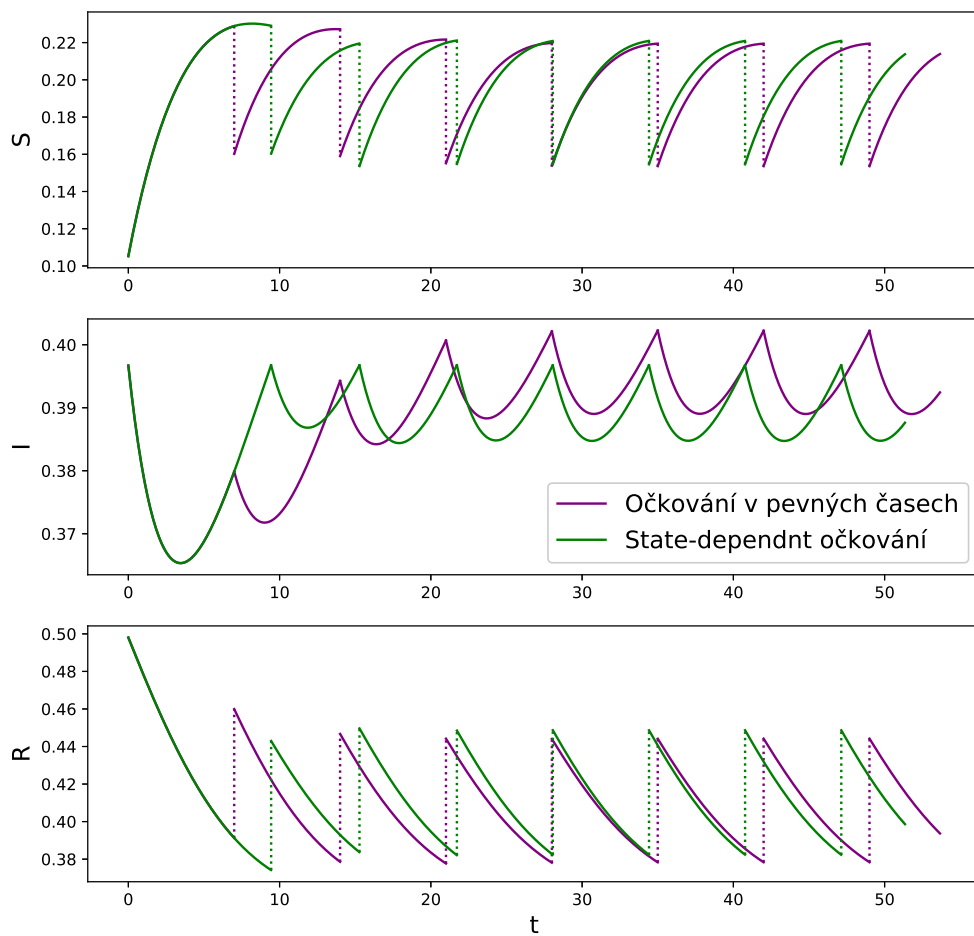
2. Jestliže pro libovolné $S_C \in (0, S^*)$ protne orbita γ_{C+} systému (8.1), (8.2), kde $A_C = (S_C, h)$, přímku Γ_h v bodě (\tilde{S}, h) , přičemž $\tilde{S} > S^*$, potom má systém (8.1), (8.2) 1-periodickou nebo 2-periodickou orbitu a tato orbita je asymptoticky stabilní. Jinou k -periodickou orbitu ($k > 2$) systém nemá.
3. Jestliže pro libovolné $S_C \in (0, S^*)$ neprotne orbita γ_{C+} systému (4.1), kde $A_C = (S_C, h)$, přímku Γ_h , potom má systém (8.1), (8.2) 1-periodickou orbitu pouze v případě, kdy existuje periodická orbita systému (5.4), (5.5), která celá leží pod Γ_h . Žádná další k -periodická orbita ($k \in \mathbb{N}$) systému neexistuje.

Důkaz: První dva případy by se dokazovaly obdobně jako Věta 8.1. Třetí tvrzení je zřejmé po načtení fázového portréту systému. \square

Věta 8.2 je ilustrována na obrázku 8.3. Na obrázku 8.4 je zachyceno chování modelu *SIRS* se state-dependent pulzní vakcinací pro $h \leq I^*$. Obrázek 8.5 srovnává očkování v pevných časech a state-dependent očkování.



Obrázek 8.4: a) Fázový portrét systému se *state dependent* pulzním očkováním pro $h \leq I^*$ s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$, $h = 0,397$. b) Řešení tohoto systému odpovídající počátečním podmínkám $S_0 = 0,105$, $I_0 = 0,397$, $R_0 = 0,495$.



Obrázek 8.5: Srovnání *state dependent* pulzního očkování s hodnotou $h = 0.397$ a pulzního očkování s pevnými intervaly očkování délky $T = 7$ s parametry modelů $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$.

8.3. Odhad velikosti kategorie infikovaných

Dle očkovací strategie **P3** víme, že kategorie infikovaných jedinců I nepřekročí předem stanovenou hodnotu h . Užitečný by byl ale i odhad pro nejmenší hodnotu I_{MIN} , které může kategorie I nabývat po několika aplikacích vakcíny, tj. když řešení systému vstoupí do své cyklické části. Budeme uvažovat případ

$$h \leq I^* = \frac{(\mu + \gamma)(\alpha - \beta - \mu)}{\alpha(\beta + \mu + \gamma)}. \quad (8.6)$$

Tvrzení této kapitoly bude založeno na následující úvaze. Rovnici popisující dynamiku kategorie I mezi jednotlivými očkovanými (8.1) lze psát ve tvaru

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

Odtud je zřejmé, že $I(t)$ bude nerostoucí, bude-li $S(t) \leq S^*$, a naopak neklesající, jestliže $S(t) \geq S^*$. Tedy minimální hodnotu, které může kategorie infikovaných nabývat, obdržíme v okamžiku, kdy $S(t) = S^*$.

Samozřejmě jednou z možností pro alespoň přibližné určení I_{MIN} by bylo použití softwaru. Zde ale odvodíme obecnější odhad pro systém s obecnými parametry. Nicméně numerického řešení rovnic využijeme, jelikož přesné řešení rovnic popisujících chování systému (8.1) neznáme.

Konkrétně zde využívám Eulerovy metody s krokem délky q . Budeme hledat přibližné řešení systému (8.1), přičemž uvažujeme $t \in J = \langle t_A, t_B \rangle$, což je interval, na kterém jsou S a I spojitě. Vzhledem k předpokladu **P3** budeme uvažovat počáteční podmínky ve tvaru¹

$$0 < S(t_A) = S_0 < S^*, \quad (8.7)$$

$$0 < I(t_A) = I_0 = h. \quad (8.8)$$

Označíme $t_i = t_A + iq$, $i = 0, \dots, n$, kde $q = \frac{t_B - t_A}{n}$, a

$$dS_i = -\alpha S_i I_i + \mu - \mu S_i + \gamma(1 - S_i - I_i),$$

$$dI_i = \alpha S_i I_i - \beta I_i - \mu I_i.$$

¹Zde uvedené počáteční podmínky se liší od počátečních podmínek (8.3). Stejně tak výrazy S_n a I_n v budou mít odlišný význam než v předchozím textu.

Potom rekurentní vztahy Eulerovy metody pro systém (8.1) mají tvar

$$S_{i+1} = S_i + q \, dS_i, \quad (8.9)$$

$$I_{i+1} = I_i + q \, dI_i. \quad (8.10)$$

Jelikož systém (8.1) má mezi jednotlivými impulzy spojitou pravou stranu, která je navíc v závisle proměnných S a I lipschitzovská, je Eulerova metoda konvergentní. Tzn. že přibližné řešení získané Eulerovou metodou konverguje k přesnému řešení systému (8.1), tzn.

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \max_{i=0, \dots, n} \{|S_i - S(t_i)|, |I_i - I(t_i)|\} = 0,$$

kde $\{(S_i, I_i)\}_{i=0}^n$ je přibližné řešení získané Eulerovou metodou (8.9), (8.10) a (S, I) je přesné řešení systému (8.1). Nyní stačí určit iteraci k , ve které bude splněno

$$\begin{aligned} S_k &\geq S^*, \\ S_{k-1} &< S^*. \end{aligned} \quad (8.11)$$

Nejprve je ale potřeba dokázat následující lemmátka.

Lemma 8.1 *Nechť jsou splněny podmínky (8.11) pro nějaké $k \in \mathbb{N}$. Pak $\forall i < k$ platí*

$$\begin{aligned} 0 &\leq dS_i < \mu + \gamma, \\ -h(\beta + \mu) &< dI_i \leq 0. \end{aligned}$$

Důkaz lemmatu (8.1): Důkaz provedeme matematickou indukcí.

1. $i = 0$

$$\begin{aligned} dS_0 &= -\alpha S_0 I_0 + \mu - \mu S_0 + \gamma(1 - S_0 - I_0), \\ dI_0 &= I_0(\alpha S_0 - \beta - \mu). \end{aligned}$$

Budeme-li chtít omezit dS_0 , postačí nahradit S_0 a I_0 nulou, což vzhledem k zadání počátečních podmínek (8.7), (8.8) není problém. Dostáváme tak

$$dS_0 < \mu + \gamma.$$

Naopak pro omezení shora využijeme $S_0 \leq S^*$ a $I_0 = h$. Získáme tak odhad

$$dS_0 \geq -\alpha S^* h + \mu - \mu S^* + \gamma(1 - S^* - h) \geq 0.$$

Platnost poslední nerovnosti zaručuje podmínka (8.6).

K dolnímu odhadu dI_0 postačí také využít počátečních podmínek (8.7), (8.8). Platí

$$dI_0 > -h(\beta + \mu).$$

Stejných podmínek můžeme použít i k hornímu odhadu

$$dI_0 \leq h(\alpha S^* - \beta - \mu) = 0.$$

2. $i < k$

Nechť platí tvrzení pro $i - 1$, tedy $dS_{i-1} \geq 0$ a $dI_{i-1} \leq 0$. Přesné řešení leží v oblasti K a je tedy nenulové. Z konvergence Eulerovy metody plyne, že jsme schopni zvolit krok q dostatečně malý tak, aby odhadnuté řešení bylo libovolně blízko přesnému řešení. Platí tedy

$$\begin{aligned} 0 < S_{i-1} \leq S_i \leq S^*, \\ 0 < I_i \leq I_{i-1} \leq I_0 = h. \end{aligned}$$

Člen dS_i má tvar

$$dS_i = -\alpha S_i I_i + \mu - \mu S_i + \gamma(1 - S_i - I_i).$$

S využitím právě uvedených odhadů a podmínky (8.6) dostáváme

$$\begin{aligned} dS_i &< \mu + \gamma, \\ dS_i &\geq -\alpha S^* h + \mu - \mu S^* + \gamma(1 - S^* - h) \geq 0. \end{aligned}$$

V případě členu

$$dI_i = I_i(\alpha S_i - \beta - \mu)$$

dostáváme

$$\begin{aligned} dI_i &> -I_i(\beta + \mu) \geq -h(\beta + \mu), \\ dI_i &\leq h(\alpha S^* - \beta - \mu) = 0. \end{aligned} \quad \square$$

Nyní máme vše připraveno pro odhadnutí hodnoty I_{MIN} . Nejprve musíme určit index k , ve kterém budou splněny podmínky (8.11). Rekurentní vztah (8.9) lze psát jako

$$S_i = S_0 + q \sum_{j=0}^{i-1} dS_j.$$

Z podmínky (8.11), jejíž splnění očekáváme pro index k , a z lemmatu 8.1 pak máme

$$S^* \leq S_k = S_0 + q \sum_{j=0}^{k-1} dS_j < S_0 + qk(\mu + \gamma).$$

Odtud dostáváme dolní odhad pro k ,

$$\frac{S^* - S_0}{q(\mu + \gamma)} < k.$$

Dále díky (8.11) a lemmatu 8.1 platí

$$S_{k-1} = S_0 + q \sum_{j=0}^{k-2} dS_j < S_0 + q(k-1)(\mu + \gamma) < S^* = S_0 + q \frac{S^* - S_0}{q(\mu + \gamma)} (\mu + \gamma),$$

tudíž

$$k - 1 < \frac{S^* - S_0}{q(\mu + \gamma)}.$$

Hledané k lze proto odhadnout jako

$$\frac{S^* - S_0}{q(\mu + \gamma)} < k < \frac{S^* - S_0}{q(\mu + \gamma)} + 1. \quad (8.12)$$

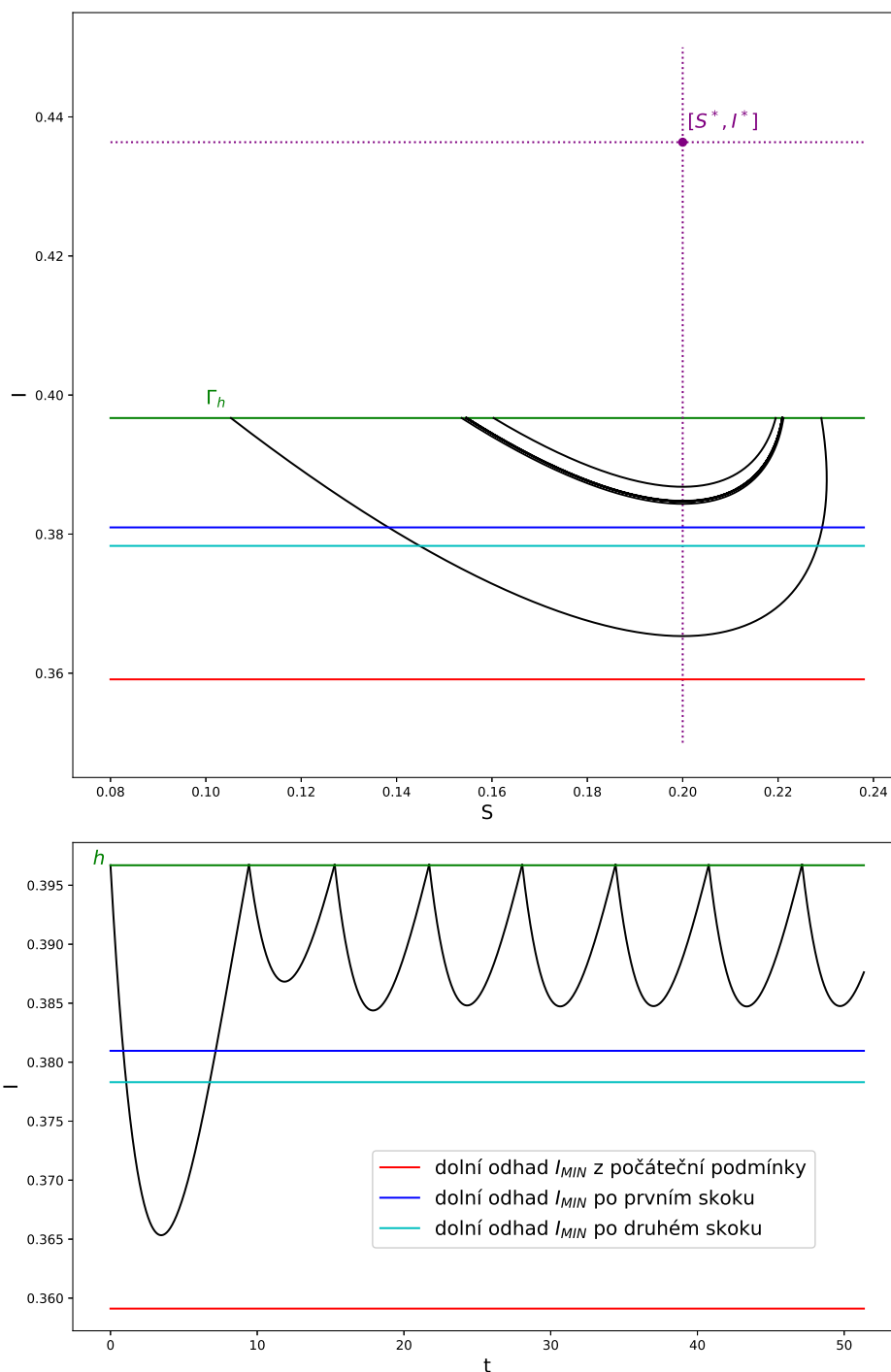
Hodnotu I_{MIN} odhadneme hodnotou I_k , kde k je určeno pomocí (8.12). Rovněž vztah (8.10) lze psát pomocí sumy a z lemmatu 8.1 dostáváme

$$h = I_0 \geq I_k = I_0 + q \sum_{j=0}^{k-1} dI_j > I_0 - qk h(\beta + \mu) > I_0 - q \left(\frac{S^* - S_0}{q(\mu + \gamma)} + 1 \right).$$

Díky konvergenci Eulerovy metody můžeme provést limitní přechod pro $q \rightarrow 0+$ a získat tak odhad I_{MIN}

$$h \geq I_{MIN} > h - \frac{S^* - S_0}{\mu + \gamma} h (\beta + \mu). \quad (8.13)$$

Na Obrázku 8.6 jsou znázorněny různé hodnoty odhadů I_{MIN} v závislosti na počáteční podmínce S_0 , tj. po kolikátém pulzu uvažuju počáteční podmínky pro odhad minimální hodnoty. Kolikáté očkování brát jako nejlepší pro volbu počátečních podmínek nelze obecně určit, ale z Obrázku 8.6 vyplývá, že postačí uvažovat druhou nebo třetí aplikaci vakcíny. Avšak pro jiné hodnoty parametrů by mohla nastat jiná situace.



Obrázek 8.6: Odhady I_{MIN} s různou volbou počátečních podmínek zobrazené ve fázovém portrétu a v grafu řešení pro kategorii I systému (8.1), (8.2) s parametry $p = 0,3$, $\alpha = 0,6$, $\beta = 0,1$, $\gamma = 0,1$, $\mu = 0,02$ a počátečními podmínkami $S_0 = 0,105$, $I_0 = 0,397$, $R_0 = 0,495$.

Příloha A

Floquetova teorie

Uvažujme soustavu obyčejných lineárních diferenciálních rovnic 1. řádu s proměnnými koeficienty

$$\mathbf{x}' = \mathbf{A}(t)\mathbf{x}, \quad (\text{A.1})$$

kde maticová funkce $\mathbf{A}(t)$ je periodická s periodou T . Platí následující věta.

Věta A.1 (*Floquetova věta*) *Nechť \mathbf{U} je fundamentální matice úlohy (A.1). Potom existuje spojitě diferencovatelná regulární maticová funkce \mathbf{P} typu $n \times n$, periodická s periodou T , a konstantní regulární matice \mathbf{R} typu $n \times n$ tak, že platí*

$$\mathbf{U}(t) = \mathbf{P}(t)e^{\mathbf{R}t}, t \in \mathbb{R}. \quad (\text{A.2})$$

Důkaz: Důkaz je možné nalézt [11].

Definice A.1 *Nechť $\mathbf{A}, \mathbf{U}, \mathbf{R}, T$ mají význam jako ve větě A.1. Matice*

$$\mathbf{U}(T) = e^{\mathbf{R}T} \quad (\text{A.3})$$

se nazývá matice monodromie soustavy (A.1). Vlastní čísla $\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_n$ matice monodromie (A.3) se nazývají multiplikátory maticové funkce \mathbf{A} . Vlastní čísla $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ matice \mathbf{R} se nazývají charakteristické exponenty soustavy (A.1).

Multiplikátory a charakteristickými exponenty si odpovídají prostřednictvím vztahu

$$\rho_j = e^{T\lambda_j}.$$

Platí také, že součet multiplikátorů maticové funkce \mathbf{A} je roven stopě matice monodromie. tj.

$$\rho_1 + \rho_2 + \dots + \rho_n = \text{Tr}(\mathbf{U}(T)),$$

a jejich součin je roven determinantu matice monodromie, tedy

$$\rho_1 \rho_2 \dots \rho_n = \det(\mathbf{U}(T)).$$

Věta A.2 *Nechť ρ je multiplikátor maticové funkce \mathbf{A} a λ je charakteristický exponent soustavy (A.1). Potom existuje netriviální řešení $\mathbf{x}(t)$ soustavy (A.1), pro které platí*

1. $\mathbf{x}(t + T) = \rho \mathbf{x}(t)$,
2. existuje periodické řešení $\mathbf{p}(t)$ s periodou T takové, že $\mathbf{x}(t) = e^{\lambda t} \mathbf{p}(t)$.

Důkaz: Důkaz je možné nalézt [11].

Pro multiplikátory platí následující:

1. Je-li $|\rho| < 1$, potom $\text{Re}(\lambda) < 0$ a podle druhého tvrzení věty (A.2) platí $\mathbf{x}(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0$. V tomto případě hovoříme o stabilním řešení $\mathbf{x}(t)$.
2. Je-li $\rho = 1$, pak $\text{Re}(\lambda) = 0$ a řešení $\mathbf{x}(t)$ je periodické s periodou T . Získáváme tak stabilní řešení $\mathbf{x}(t)$.
3. Je-li $\rho = -1$, pak $\text{Re}(\lambda) = 0$ a řešení $\mathbf{x}(t)$ je antiperiodické s periodou T . Řešení $\mathbf{x}(t)$ je stabilní.
4. Je-li $|\rho| > 1$, potom $\text{Re}(\lambda) > 0$ a pro řešení $\mathbf{x}(t)$ tak platí

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{x}(t) = \infty.$$

Závěr

Práce byla rozdělena do dvou částí dle výchozího modelu. V první části jsem aplikovala vakcinační schémata na model *SIR* s demografickým efektem. Model samotný jsem představila v první kapitole. Chování modelu bylo ilustrováno jeho fázovým portrétem.

Ve druhé kapitole jsem nejprve upravila model *SIR* tak, že jsem do rovnic popisujících jeho dynamiku zavedla člen $p\mu$, jehož prostřednictvím se realizuje konstantní očkování a odpovídá počtu úspěšně naočkovaných novorozenců. Odvozuji zde hranici p_c , které musí dosáhnout míra proočkovanosti novorozeňat, aby bylo schéma s konstantním očkováním úspěšné. Což znamená například pro spalničky se základním reprodukčním číslem $\mathcal{R}_0 = 18$ alespoň 95%. V závěru kapitoly představuji princip pulzního očkování.

Třetí kapitola se zabývá modelem *SIR* s pulzním očkováním s pevnými intervaly očkování. Odvozuji zde tzv. *infection free* řešení, tedy řešení systému odpovídající absenci infikovaných jedinců, a zabývám se zde jeho stabilitou. K odvození podmínky pro stabilitu *infection free* řešení využívám výsledků Floquetovy teorie, jež jsou shrnuty v příloze. Této podmínky dále využívám při odhadu maximálního intervalu očkování. V práci uvádím několik různých odhadů. Dva jsou zde přímo odvozeny a třetí je převzat z [7], bohužel se mi ale nepovedlo přijít na způsob jeho odvození. Jeden z mých odhadů je ale inspirován stejnými předpoklady a vychází právě z podmínky stability *infection free* řešení. Také v práci zmiňuji možnost numerického určení tohoto odhadu. Všechny výsledky jsou ilustrovány i graficky.

Ve čtvrté kapitole seznamuji čtenáře s druhou variantou pulzního očkování -

state dependent pulzním očkováním. Uvádím zde dvě podmínky, jejichž splnění požadují pro aplikaci vakcíny. Kategorie ohrožených jedinců musí přerůst hodnotu S^* a zároveň kategorie infikovaných musí dosáhnout předem zvolené hodnoty h . Předkládám čtenáři dvě věty, podle kterých lze určit, kdy se systém ustálí na periodickém chování. Oproti modelu z předchozí kapitoly je zde periodicitu důsledkem parametrů, kdežto předchozímu modelu jsme ji vnucovali. Součástí je i graf srovnávající oba přístupy se stejnou očkovací frekvencí. Z něj je vidět, že v případě *state dependent* pulzní vakcinace se systém ustaluje mnohem rychleji než systém s pevnými intervaly očkování. V této kapitole jsem čerpala z článku [9]. Přestože je článek zajímavý a originální, četl se velmi obtížně. Autoři nepoužili jednotné značení, prakticky co odstavec, to jiné označení bodů ve fázovém portrétu.

Ve druhé části své diplomové práce se věnuji aplikaci uvedených schémat na model *SIRS* s demografickým efektem. Ten představuji v páté kapitole. Rozdíl oproti modelu *SIR* spočívá v opětovné možnosti nakažení již dříve uzdravených jedinců.

V šesté kapitole se zabývám konstantním očkováním v modelu *SIRS*. Opět odvozují hranici p_c pro míru proočkovanosti novorozeňat, které je potřeba dosáhnout, aby bylo schéma funkční a opravdu předcházelo vzniku epidemie. Zároveň ale uvádím i podmínku, již musí splňovat parametry modelu, jinak by byla hranice p_c větší než jedna a nebyla by biologicky interpretovatelná. Pokud bychom uvažovali nemoc se základním reprodukčním číslem $\mathcal{R}_0 = 5$, musel by být parametr $\gamma < 0,005$ a i pak bychom pro úspěšnost schématu potřebovali zdárně naočkovat asi 99,6% novorozenců. Jelikož parametr γ reprezentuje rychlost, s jakou dochází k pozbytí imunity, je na místě zvážit, nepostačil by nám k modelování takové nemoci jen model *SIR*.

V sedmé kapitole uvažuju v modelu *SIRS* pulzní očkování s pevnými intervaly očkování. Podobně jako u modelu *SIR*, i zde odvozují *infection free* řešení systému a podmínku pro jeho stabilitu, která je dále využita pro numerický odhad maximální délky očkovacího intervalu.

V osmé kapitole se věnuji modelu *SIRS* se *state dependent* pulzním očkováním. Stejně jako v kapitole čtyři, i zde dokazuju větu týkající se podmínek existence periodického řešení. Na rozdíl od čtvrté kapitoly, ve které jsme měli zajištěnu asymptotickou stabilitu v požadované oblasti, zde máme asymptotickou stabilitu pouze lokální, což ztěžuje situaci. Závěrem ještě odvozuji odhad minimálního velikost kategorie infikovaných jedinců, které bude nabývat po přechodu systému do ustálené, periodické podoby. Tento odhad je můj vlastní a není uváděn v žádné literatuře.

K modelům *SIRS* s očkováním se přímo nevztahoval žádný z článků, které jsem měla k dispozici, ale u řady postupů jsem se jimi inspirovala. Veškeré kódy zde použité, ať už na numerický odhad maximální délky očkovacího intervalu v kapitolách tři a sedm nebo fázové portréty a grafy, jsem vytvořila pomocí programovacího jazyka Python.

Literatura

- [1] Brauer, F., van den Driessche, P., Wu, J.: *Mathematical Epidemiology*. Springer, 2008.
- [2] Brauer, F., Castillo-Chavez, C.: *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology (Second Edition)*. Springer, 2012.
- [3] Holčík, J., Fojt, O.: *Modelování biologických systémů (vybrané kapitoly)*. Vysoké učení technické, Brno, 2001.
- [4] Krajšćáková, V.: *Epidemiologický model SIR*. Olomouc, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci. Přírodovědecká fakulta. Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky.
- [5] Fine, P. E. M.: *Herd Immunity: History, Theory, Practice*. Epidemiologic Reviews **15** (1993) s.265–302.
- [6] Rachůnková, I., Fišer, J.: *Dynamické systémy 1*. Univerzita Palackého, Olomouc, 2014.
- [7] Shulgin, B., Stone, L., Agur, Z.: *Pulse Vaccination Strategy in the SIR Epidemic Model*. Bulletin of Mathematical Biology **60** (1998) s.1123-1148.
- [8] Agur, Y., Cojocar, L., Mazor, G., Anderson, R.M., Danon, Y.L.: *Pulse mass measles vaccination across age cohorts*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **90** (1993) s.11698-11702.
- [9] Nie, L., Teng, Z., Torres, A.: *Dynamic analysis of an SIR epidemic model with state dependent pulse vaccination*. Nonlinear Analysis: Real World Applications **13** (2012) s.1621-1629.
- [10] Hethcote, H., W.: *Three basic epidemiological models*. In: Applied Mathematical Ecology, S. Levin et al. (Eds), Springer.
- [11] Chicone, C.: *Ordinary Differential Equations with Applications*. Springer-Verlag, New York, 1999.