

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

Epidemické modely s vakcinací a behaviorálními změnami

Bakalářská práce

Petr Lunga

Vedoucí práce: doc. Ing. Luděk Berec, Dr.

České Budějovice 2022

Lunga P., 2022: Epidemické modely s vakcinací a behaviorálními změnami

(Epidemic models with vaccination and behavioral changes in population. Bc. Thesis, in Czech) – 34 p. Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic

Compartmental models used in mathematical epidemiology were studied in order to learn about basic principles of those models and to create new ones. First two chapters are about basic SIR model, its history and analysis. Next chapters then contain models with behavioral changes and vaccination. Models were illustrated by simulations created in the software AnyLogic.

Prohlašuji, že jsem autorem této kvalifikační práce a že jsem ji vypracoval pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu použitých zdrojů.

V Českých Budějovicích dne:

Podpis:

Poděkování

Děkuji doc. Ing. Lud'ku Berecovi Dr. za ochotu a čas věnovaný na pravidelné konzultace k této bakalářské práci stejně jako za uvedení do problematiky matematické epidemiologie, která mě zaujala natolik, že jsem se jí rozhodl dále věnovat.

Obsah

1 Úvod	1
1.1 Cíle práce.....	3
1.2 Simulace epidemických modelů v programu AnyLogic	4
1.2.1 Prvky v kategorii Systémová dynamika	4
1.2.2 Příklad sestaveného klasického SIR modelu v pracovním prostředí.....	5
2. SIR model.....	6
2.1 Základní analýza SIR modelu (rovnice 1-3).....	7
2.1.1 $St > 0, It > 0, Rt > 0$ pro $t > 0$	7
2.1.2 $It \rightarrow 0$ pro $t \rightarrow +\infty$	8
2.1.3 $St > 0$ pro $t \rightarrow +\infty$ a $Rt < N$ pro $t \rightarrow \infty$	8
2.2 Praktické otázky	9
2.2.1 Vypukne epidemie?	9
2.2.2 Rychlost šíření nemoci na počátku epidemie	10
2.2.3 Kdy dosáhne epidemie svého vrcholu a kolik bude v tu chvíli nakažených?	10
2.3 Rozšíření SIR modelu.....	11
2.3.1 Doplnění dalších tříd populace	11
2.3.2 Omezení imunity třídy R	12
2.3.3 Strukturalizace populace.....	12
3 SIR modely se změnami chování	13
3.1 Omezení počtu kontaktů.....	13
.....	15
3.2 Snížení rizikovosti kontaktu	16
3.3 Zahnutí strachu z epidemie a z očkování	18
4 Vakcinace	22
5 Vlastní modely.....	26
Závěr.....	28
Seznam obrázků.....	29

Seznam tabulek.....	29
Seznam literatury.....	29

1 Úvod

Infekční onemocnění byla a jsou velmi důležitou součástí života a vývoje všech živých organismů. Nejvíce prozkoumané jsou samozřejmě pro lidskou populaci. Už od začátku civilizace se lidstvo snažilo objevit zákonitosti přenosu těchto onemocnění. Zpočátku lidé ani neuvažovali, že by mohlo docházet k přenosu z jednoho člověka na druhého. Domnívali se, že je nemoc důsledkem pití nečisté vody, dýchání nočního vzduchu nebo dokonce božím trestem. Protože tehdy neexistovaly žádné nástroje, jak se epidemiím bránit, staly se nedílnou součástí života a často způsobovaly velké ztráty na životech, než odezněly někdy jen proto, aby se za několik let vrátily znovu. Například ve 14. století zasáhla Evropu epidemie moru, která měla podle dnešních odhadů za následek úmrtí 30–60 % jejích obyvatel (Cohn, 2008).

Jeden z prvních počínů, který by se dal zařadit do oboru matematické epidemiologie, provedl John Graunt (1620–1674), což byl anglický matematik, který se zabýval demografií. Jeho dílo, které nese název „Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality“, je soubor výpočtů a poznatků vypracovaných na datech z úmrtnostních tabulek, do kterých se v Londýně zapisovala všechna úmrtí od roku 1592. Graunt pracoval s daty od začátku jejich sběru až do roku 1630, porovnával četnosti příčin úmrtí a počítal relativní pravděpodobnost úmrtí na každou z nich (Glass, 1963). Za první studii týkající se matematického modelování v epidemiologii je nejčastěji považována práce Daniela Bernoulliho (1700–1784), který se zabýval řešením problému s rizikovostí variolace (viz kap. 4) proti pravým neštovicím (Dietz, 2000). Klíčovým zlomem ve výzkumu a modelování infekčních onemocnění bylo objevení a popsání principu šíření nemoci lidskou populací. K objevu došlo zásluhou anglického lékaře Johna Snowa (1816–1858), který se mimo jiné zasloužil o popularizaci anestezie a hygieny, které byly v té době teprve v začátcích. Tento lékař se při epidemii cholery v Londýně v roce 1855 věnoval prostorovým a časovým vzorcům v šíření nákazy a dokázal podle nich určit jednu z londýnských studní jako jeden z hlavních zdrojů infekce (Ramsay, 2006). Jedním z prvních, kdo se zabýval zákonitostmi vypuknutí a odeznění epidemie za použití statistických metod, byl v roce 1840 britský epidemiolog a zakladatel lékařské statistiky William Farr (1807–1883) (Farr et al., 1885). Dalším zlomovým okamžikem bylo sestavení a zavedení kompartmentových modelů (viz kap. 2).

Motivací pro práci na matematických modelech je snaha o lepší porozumění epidemii i nemoci jako takové. Tyto vědomosti lze poté využít k zavedení preventivních nebo alespoň umírňujících opatření, která mohou zachránit mnoho lidských životů. A nejen lidské infekční nemoci představují riziko pro lidskou populaci. I nemoci zvířat mohou mít tragické následky,

ať už je to přenos infekce na člověka nebo například ztráta hospodářských zvířat a tím způsobené ekonomické škody. Převedení problematiky epidemiologie do matematiky umožňuje přesně vyčíslit jednotlivé parametry, porovnat je mezi sebou, vytěžit z dat pravidla, kterými se epidemie řídí, a na základě těchto poznatků sestavit model, který simuluje průběh epidemie. Na takovém modelu je poté možné provádět experimenty, které by byly v reálném světě ať už z praktických nebo etických důvodů neproveditelné. Z dat získaných při experimentech lze odvodit, které parametry ovlivňují různé vlastnosti epidemie a jak. Pokud se poté podaří najít způsob, jak dané parametry v reálném světě měnit pomocí uskutečnitelných opatření, lze epidemii zmírnit, nebo jí dokonce úplně předejít.

Je ale potřeba si uvědomit, že žádný model není dokonalý a naprosto přesný. A navíc, čím přesnější model je, tím složitější a výpočetně náročnější je simulace. Je tedy potřeba vždy udělat kompromis mezi přesností a náročností modelu. Efektivním přístupem je vytvoření modelu, který přesně odpovídá na specifickou otázku (např.: Kolik bude nakažených na vrcholu epidemie?). To umožní redukovat složitost modelu, protože není potřeba simulovat celkovou situaci, a zaměřit se pouze na část modelu, která se věnuje dané otázce.

V současné době, kdy je pro simulaci nejčastěji využíván počítačový software, je tento proces velmi rychlý a efektivní, což umožňuje zpracovávat i velmi komplexní a objemné modely. Navíc je možné použít i moderní přístupy k modelování epidemie, jako je například tzv. „agent-based modelling“, založené na dvou hlavních principech: modelování chování a vlastností každého jedince a modelování vzájemných interakcí. Každý jedinec má tedy v modelu svoje zastoupení (agenta), který má specifické vlastnosti a interaguje s ostatními agenty. Tito agenti se mohou pohybovat v prostoru, a to buď náhodně, nebo například v reálné mapě, což umožňuje modelování šíření epidemie v konkrétním prostředí. Při kontaktu s ostatními jedinci dochází k přenosu nemoci, podle předem daných pravidel. Změna stavu agenta ze zdravého na nemocného může vyvolat razantní změny v jeho chování i vlastnostech.

1.1 Cíle práce

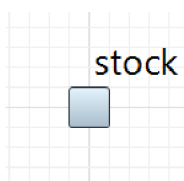
Úkolem autora je vyvinout a studovat matematické modely epidemií, které zahrnují vakcinaci a behaviorální změny v chování jedinců v důsledku šíření infekce, a vhodně výsledky těchto modelů interpretovat. Při vývoji těchto modelů se předpokládá modifikace základního epidemického SIR modelu. Práce by měla obsahovat také úvod do problematiky modelování dynamiky infekčních nemocí. Cílem práce je detailnější obeznámení se s touto problematikou, s principy a tvůrčí činností při vývoji matematických modelů, při jejich analýze a při interpretaci dosažených výsledků.

1.2 Simulace epidemických modelů v programu AnyLogic

Pro vytváření simulací epidemie v této práci jsem využíval program AnyLogic, který je ve studentské verzi „personal learning edition“ volně dostupný na adrese: <https://www.anylogic.com/downloads/personal-learning-edition-download/>

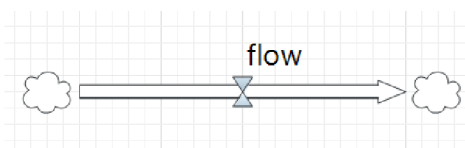
System AnyLogic je všestranný nástroj pro vytváření počítačových modelů nejrůznějších systémů (např. fungování výrobní linky, supermarketu, křižovatek...), a to vše i s poutavými 2-D nebo 3-D vizualizacemi. Jednou z kategorií modelů, které lze v programu vytvářet, je tzv. systémová dynamika, která na rozdíl od ostatních kategorií využívá spjité prostředí (čas, prostor a proměnné). Právě tato kategorie je nejvhodnější pro vytváření simulací jednoduchých kompartmentových modelů, jakými jsou SIR epidemické modely.

1.2.1 Prvky v kategorii Systémová dynamika



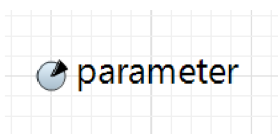
Stock – sklad, úložiště, zásoba

Tento prvek slouží k akumulaci a uložení toho, co do něj přijde (nakažené osoby, peníze ...). Zde využíván jako jednotlivé třídy populace (S, I a R)



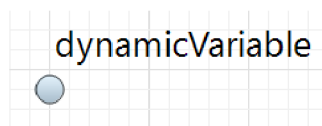
Flow – tok

Tok slouží k plnění nebo vyprazdňování zásob. Může dodávat/brát prvky buď do/z konkrétní zásoby (stocku) nebo „generovat“ nové, v takovém případě se na začátku/konci šipky zobrazuje symbol mraku. Síla toku je zadána vzorcem (diferenciální rovnicí). Zde jako incidence, vakcinace a uzdravení.



Parametr

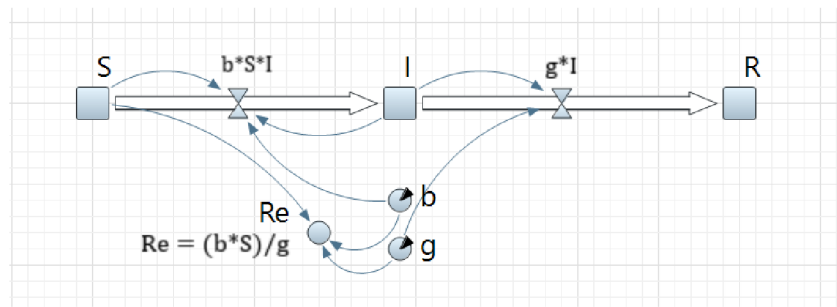
Parametr je pevně dané číslo, které se během simulace nemění.



Dynamic Variable – dynamická proměnná

Na rozdíl od parametru může být zadána vzorcem, který počítá její aktuální hodnotu podle stavu jiných prvků.

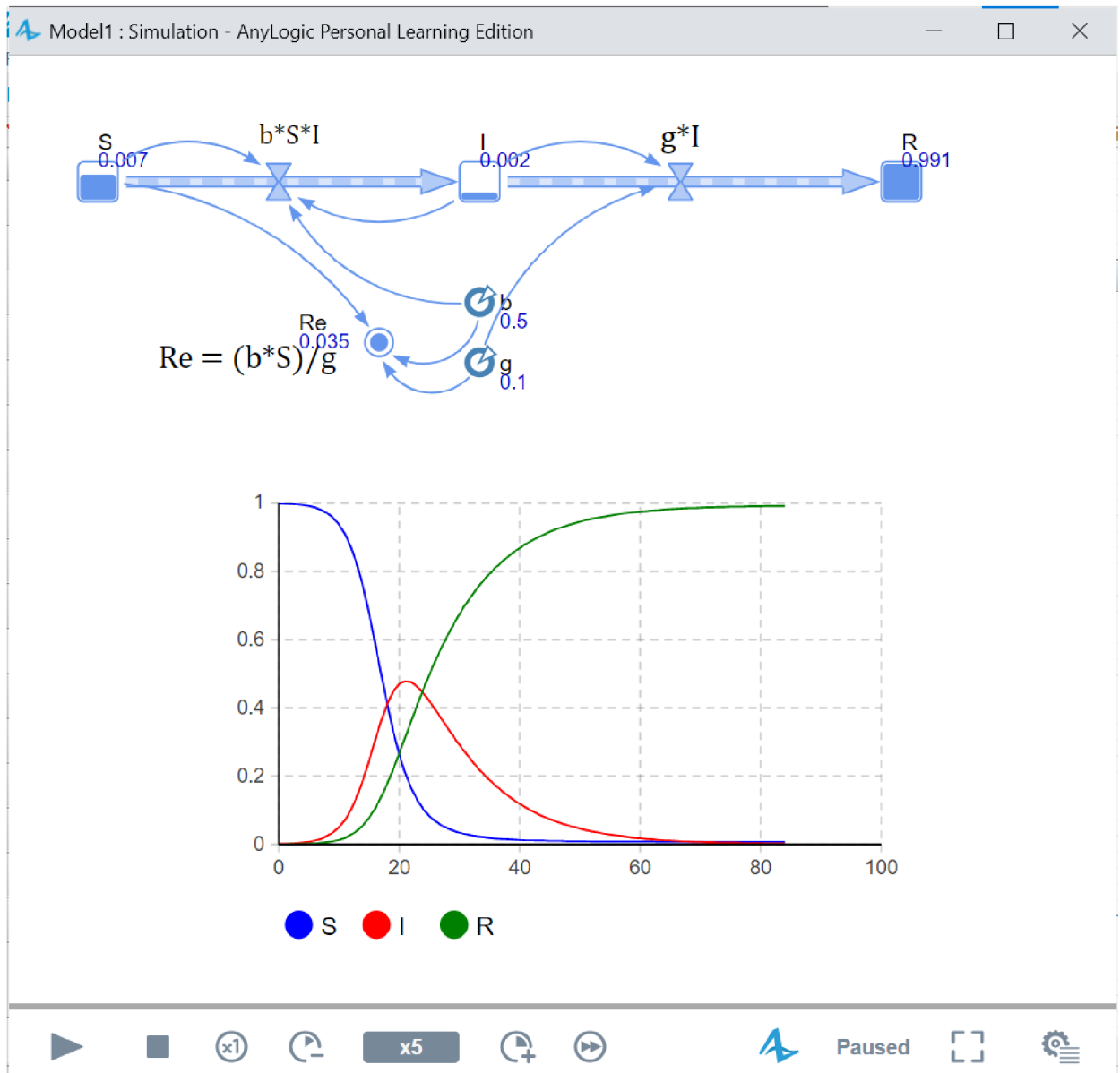
1.2.2 Příklad sestaveného klasického SIR modelu v pracovním prostředí



b ... beta
 g ... gama
 Re ... efektivní
 reprodukční číslo

Z obrázku je vidět, že prvek Re a toky mezi třídami SIR modelu, které obsahují vzorec, který počítá aktuální hodnotu toku, musí být tzv. linkem spojen s proměnnými, které se ve vzorci vyskytují. Pro takto vytvořený model je potřeba zvolit vhodné počáteční hodnoty zásob a parametrů, výsledky zanást do grafu a spustit simulaci.

Program sám otevře nové okno se simulačním prostředím:



2. SIR model

SIR model je nejjednodušší model, který obsahuje vše potřebné k modelování a simulaci epidemie. Základem modelu je zařazení jedinců z populace do tří tříd: **třída S** (z anglického „**Susceptible**“) představuje jedince, kteří se mohou nemocí nakazit, ve **třídě I** („**Infected/Infectious**“) se nacházejí jedinci, kteří jsou jednak nakaženi a zároveň jsou nakažliví pro jedince ze třídy S, a **třída R** („**Recovered/Removed**“) jsou jedinci, kteří si nákazou prošli a už se nemohou nakazit, buď na nemoc zemřeli nebo mají imunitu, která se předpokládá 100% účinná a trvalá. Dalšími předpoklady modelu jsou homogenita a dokonalé míchání populace. Takovýto základní SIR model uvažuje konstantní populaci, modelovaná epidemie musí být proto dostatečně krátká, aby se daly zanedbat demografické změny (Kermack & Mckendrick, 1927). Vývoj epidemie lze za těchto předpokladů popsat těmito diferenciálními rovnicemi:

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda(t)S, \quad 1$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda(t)S - \gamma I, \quad 2$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad 3$$

Všimněme si, že platí $S + I + R = N$ kde N je konstantní velikost populace.

Časově proměnný koeficient $\lambda(t)$ (1,2) se nazývá síla infekce. Člen $\lambda(t)S$ představuje incidenci. Ta je závislá na infekčnosti dané nemoci a na průměrné míře kontaktů mezi jedinci

$$\lambda(t) = \frac{bCI}{N}, \quad 4$$

kde b je transmisibilita tzn. pravděpodobnost, že při kontaktu náchylného s infekčním dojde k přenosu infekce, a C průměrný počet kontaktů jedince za jednotku času. Vynásobením zlomkem $\frac{I}{N}$ vyjadřuje pravděpodobnost toho, že kontaktovanou osobou bude jedinec ze třídy I. Pro další výpočty se standardně zavádí koeficient β ; $\beta = bC$. Lze také uvažovat různé závislosti míry kontaktů na velikosti populace. Nejčastěji jsou používány tyto tři typy:

$C(N) = aN$... počet kontaktů roste lineárně s velikostí populace,

$C(N) = a$... počet kontaktů je konstantní,

$C(N) = \frac{aN}{1+bN}$...počet kontaktů roste s velikostí populace asymptoticky k $\frac{a}{b}$,

$a, b \in R^+$.

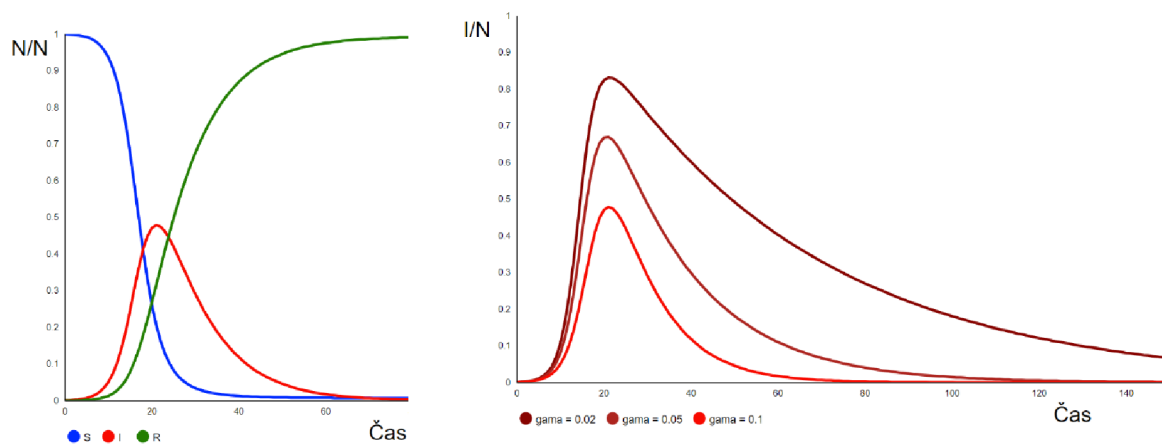
Intuice by mohla napovídat, že ve větší populaci bude mít jedinec více kontaktů za jednotku času, ale záleží i na jiných faktorech například na hustotě zalidnění, sociálním postavení (žáci základní školy ve velkém a malém městě mají přibližně stejný počet kontaktů za den) (Adebimpe et al., 2020). Dále v práci se proto bude počítat pouze s konstantní mírou kontaktů (pokud nebude uvedeno jinak), která je pro modelování lidských epidemií vhodnější. Ve zbytku práce se ale budou vyskytovat pouze modely, které předpokládají konstantní velikost populace, tudíž toto dělení v nich nebude hrát roli, protože $C(N)$ je konstantní.

Koeficient γ vyjadřuje rychlost přesunu z třídy I do třídy R neboli uzdravování a lze ji vyjádřit jako $\frac{1}{D}$, kde D je průměrná délka trvání nemoci (respektive infekčního stádia).

Hodnoty $S(t), I(t), R(t)$ vyjadřují počet lidí v dané třídě v daném čase. Počátečním stavem před vypuknutím epidemie je

$$S(0) \approx N - I(0), I(0) > 0, R(0) = 0. \quad 5$$

Následující obrázky ukazují hodnotu stavových veličin v závislosti na čase. V prvním obrázku (1) jsou v grafu vykresleny hodnoty veličin S, I a R pro model (1-3) a ve druhém hodnoty I pro model (1-3) pro různé délky uzdravování.



Obrázek 1: Simulace SIR modelu. Obrázek 2: Simulace počtu nakažených pro $\beta = 0.5$ a hodnoty $\gamma \in \{0,02; 0,05, 0,0,1\}$.

2.1 Základní analýza SIR modelu (rovnice 1-3)

2.1.1 $S(t) > 0, I(t) > 0, R(t) > 0$ pro $t > 0$

Jedním z logických předpokladů modelu je, že počet lidí v jakékoliv třídě nesmí být záporný. Pozitivitu hodnot $S(t), I(t)$ a $R(t)$ v libovolném čase $t > 0$ lze dokázat vyřešením rovnice pro jednotlivé třídy, a to metodou separace proměnných:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} &\Leftrightarrow \int_0^t \frac{S'(\tau)}{S(\tau)} d\tau = -\frac{\beta}{N} \int_0^t I(\tau) d\tau \Leftrightarrow [\ln S(\tau)(t)]_0^t = -\frac{\beta}{N} \int_0^t I(\tau) d\tau \\ &\Rightarrow S(t) = S(0) e^{-\frac{\beta}{N} \int_0^t I(\tau) d\tau} > 0. \end{aligned} \quad 6$$

Z tohoto předpisu je jasné vidět, že $S(t) > 0$, protože $S(0) \approx N > 0$ a $e^x > 0$ pro $x \in \mathcal{R}$.

Stejný je postup i pro třídy I a R:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I &\Leftrightarrow \int_0^t \frac{I'(\tau)}{I(\tau)} d\tau = \int_0^t \frac{\beta S}{N} - \gamma dt \Leftrightarrow [\ln I(\tau)(t)]_0^t = \frac{\beta}{N} \int_0^t S(\tau) d\tau - \gamma t \\ &\Rightarrow I(t) = I(0) e^{\frac{\beta}{N} \int_0^t S(\tau) d\tau - \gamma t} > 0. \end{aligned} \quad 7$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \Leftrightarrow R(t) = R(0) + \gamma \int_0^t I(\tau) d\tau > 0. \quad 8$$

2.1.2 $I(t) \rightarrow 0$ pro $t \rightarrow +\infty$

Z předchozí kapitoly znám řešení pro třídu R v čase t a pokud pošlu t limitně k ∞ získám:

$$R(\infty) \equiv \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t) = R(0) + \gamma \int_0^{+\infty} I(\tau) d\tau. \quad 9$$

Zároveň z logiky věci vyplývá, že

$$\begin{aligned} R(\infty) - R(0) &\text{ je konečné číslo } < N \\ &\text{a je tedy zřejmé, že } \int_0^{+\infty} I(\tau) d\tau \text{ musí konvergovat.} \end{aligned} \quad 10$$

Z podmínky konvergence nakonec plyne, že pokud

$$\int_0^{+\infty} I(\tau) d\tau \text{ konverguje tak } I(t) \rightarrow 0 \text{ pro } t \rightarrow +\infty. \quad 11$$

2.1.3 $S(t) > 0$ pro $t \rightarrow +\infty$ a $R(t) < N$ pro $t \rightarrow \infty$

$S(t)$ je prostá klesající funkce zdola omezená 0 definovaná pro $t \in \mathbb{R}^+$,
má tedy limitu pro $t \rightarrow \infty$.

$R(t)$ je prostá rostoucí funkce shora omezená N definovaná pro $t \in \mathbb{R}^+$,
má tedy limitu pro $t \rightarrow \infty$.

Pro vyjádření limity velikosti třídy S pro t jdoucí do nekonečna jsem využil řešení rovnice 6:

$$S(\infty) = \lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = S(0) e^{-\frac{\beta}{N} \int_0^{+\infty} I(\tau) d\tau}. \quad 12$$

Konvergenci integrálu $\int_0^{+\infty} I(\tau) d\tau$ jsem dokázal v rovnici 10 a využil jí v následující implikaci:

$$\int_0^{+\infty} I(\tau) d\tau \text{ konverguje} \Rightarrow S(\infty) > 0. \quad 13$$

Ta říká, že pokud daný integrál konverguje, tak $S(\infty) > 0$,

$$\text{a protože } R(\infty) = N - S(\infty), \text{ tak } R(\infty) < N. \quad 14$$

Takto postavený model lze začít používat k hledání odpovědí na následující otázky: Vypukne epidemie? Jak rychle se začne nemoc šířit? Kolik lidí se nakazí? Kolik nakažených bude na vrcholu epidemie a kdy tento vrchol nastane?

2.2 Praktické otázky

2.2.1 Vypukne epidemie?

Epidemie má potenciál se šířit pokud $\frac{dI}{dt} > 0$ neboli

$$\frac{\beta SI}{N} - \gamma I > 0, \quad 15$$

$$\gamma I \left(\frac{\beta S}{\gamma N} - 1 \right) > 0, \quad 16$$

$\frac{dI}{dt} > 0$ pokud $\frac{\beta S}{\gamma N} > 1$; pro velké populace bez vakcinace je $S(0) \approx N$ a tedy

$$\frac{\beta S(0)}{\gamma N} \approx \frac{\beta}{\gamma}. \quad 17$$

Vypuknutí epidemie tedy závisí na poměru koeficientů β a γ . Pro SIR model (1-3) je tento poměr tzv. **základním reprodukčním číslem** (R_0):

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}. \quad 18$$

Toto číslo vyjadřuje počet lidí, které nakazí jeden infekční jedinec při pohybu ve zcela náchylné populaci. Pokud je $R_0 < 1$ nemoc se v populaci vůbec nezačne šířit. Základní reprodukční číslo lze využít jako charakteristiku rizikovosti různých infekčních onemocnění. V Tabulce 1 jsou obvyklé hodnoty R_0 pro některá infekční onemocnění.

Tabulka 1: 1Základní reprodukční číslo pro vybrané infekční onemocnění

Nemoc	odhad R_0	Reference
chřipka	0,9–2,1	(Coburn et al., 2009)
spalničky	12–18	(Guerra et al., 2017)
ebola	1,5–2,5	(Althaus, 2014)
covid-19	1,9–3,4	(Li et al., 2020)
černý kašel	5,5	(Kretzschmar et al., 2010)

2.2.2 Rychlost šíření nemoci na počátku epidemie

Rychlost šíření infekce je dána rovnicí:

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = \gamma I \left(\frac{\beta S}{\gamma N} - 1 \right) \Big|_{t=0} = \gamma I(0)(R_0 - 1), \quad 19$$

ze které lze odvodit, že počáteční rychlost růstu epidemie je závislá především na R_0 . Vyšší základní reprodukční číslo s sebou tedy nese nejen vyšší riziko vypuknutí epidemie, ale také zajišťuje epidemii rychlejší nástup. Ze vzorce zároveň vyplývá, že roli hraje i rychlost uzdravení γ .

2.2.3 Kdy dosáhne epidemie svého vrcholu a kolik bude v tu chvíli nakažených?

Pro charakterizování stavu epidemie je zavedeno tzv. **efektivní reprodukční číslo** (R_e), které je na rozdíl od základního reprodukčního čísla proměnné v čase. Lze ho vyjádřit jako:

$$R_e = \frac{\beta S(t)}{\gamma N}. \quad 20$$

Jeho hodnota potom charakterizuje vývoj epidemie v daný čas. Pokud $R_e > 1$ počet nakažených roste, pro $R_e < 1$ epidemie slábne a počet nakažených klesá.

Vrchol epidemie tedy nastává právě tehdy, když $R_e = 1$. To nastane právě ve chvíli, kdy

$$S(t) = \frac{N}{R_0}. \quad 21$$

Z tohoto vztahu také vyplývá, že R_0 určuje proporcí zdravých jedinců na vrcholu epidemie. Čím větší R_0 tím méně zdravých jedinců (ve třídě S) na vrcholu epidemie.

Předpověď maximálního počtu nakažených (=počtu nakažených na vrcholu epidemie) lze odvodit následujícím způsobem:

$$\frac{dI}{dS} = \frac{\frac{dI}{dt}}{\frac{dS}{dt}} = \frac{\frac{\beta SI}{N} - \gamma I}{-\frac{\beta SI}{N}} = -1 + \frac{\gamma}{\frac{\beta S}{N}} = -1 + \frac{N}{R_0 S}. \quad 22$$

Za předpokladu zdravé populace na počátku epidemie $\rightarrow S(0) \approx N, I(0) = 0$

dostáváme partikulární řešení $I = N - S + \frac{N}{R_0} \ln \frac{S}{N}$, což pro vrchol epidemie, kdy

$S = \frac{N}{R_0}$, lze po vytknutí N napsat jako

$$I_{max} = N \left(1 - \frac{1}{R_0} + \frac{1}{R_0} \ln \frac{1}{R_0} \right). \quad 23$$

Tento vztah platí pouze za předpokladu, že se parametry epidemie v jejím průběhu nemění. To je ale ve skutečném světě prakticky nereálné. Pro věrnější popis modelovaného systému, je tedy potřeba zahrnout do modelu i další faktory.

2.3 Rozšíření SIR modelu

Základní SIR model uvažuje dokonale homogenní a promíchanou populaci, která je konstantní a izolovaná od okolí, neuvažuje změny parametrů epidemie v jejím průběhu a její vliv na chování lidí. Žádný z těchto předpokladů ale nemůže být v reálném světě zcela splněn. Vědci proto začali postupně vyvíjet rozšířené modely, které umožňují zahrnout některé uvedené faktory. Obecný postup pro sestavování matematického modelu epidemie je vytvoření základního modelu (viz kap. 2) a otestování shody s modelovaným systémem. Pokud není shoda dostatečná, následuje obohacení modelu o biologické, sociální a enviromentální činitele, které zajistí lepší shodu se skutečnou epidemií (Brauer, 2017).

2.3.1 Doplnění dalších tříd populace

Jedním z nejintuitivnějších rozšíření kompartmentových modelů je doplnění dalších tříd populace, které budou vyjadřovat určitý stav jedince, který nezapadá ani do jedné ze tří základních skupin. Nejběžněji doplňovanou třídou je třída E (z anglického „Exposed“), do které spadají všichni jedinci, kteří přišli do kontaktu s nakaženým, ale ještě nejsou infekční. Toto konkrétní rozšíření je signifikantní zejména pro nemoci, které mají nezanedbatelnou inkubační bezpříznakovou dobu (Hethcote & Tudor, 1980). Podobnou třídou, kterou lze do modelu přidat, je třída A (z anglického „Asymptomatic“), ve které jsou jedinci, kteří jsou nakaženi a infekční, ale nemají žádné příznaky. Pokud budeme například předpokládat, že nemocní jedinci se budou sami izolovat a omezí tím počet kontaktů, je třeba počítat s tím, že

jedinci ze třídy A do izolace nepůjdou, protože sami neví, že jsou nakažení (Brauer, van den Driessche, & Wu, 2008). Pro epidemie závažných onemocnění se často zavádí třídy H („Hospitalized“) nebo D („Deceased“). Data z takových modelů umožňují například správné nastavení systému zdravotní péče a snížení rizika jeho kolapsu. Doplnkové třídy mohou buď měnit průběh epidemie, nebo mohou sloužit jako měřicí nástroj pro modelování specifických stavů (obsazení lůžek na jednotkách intenzivní péče, počet zemřelých...). Mnoho modelů epidemie covid-19 například obsahuje právě třídy A, E a navíc třídu P, kam spadají jedinci, kteří už byli vystaveni nákaze, jsou nakažení, infekční, ale zatím se u nich neprojeví žádné příznaky. Od třídy A se liší tím, že v A jsou jedinci, kteří nemají symptomy po celou dobu nemoci, kdežto v P jsou jedinci, kteří zatím nemají symptomy, ale za nějaký čas je mít budou. Tyto tři třídy jsou hlavními šířiteli nemoci a mají tudíž významný vliv na průběh epidemie (Hasan & Nasution, 2021; Liu et al., 2020).

2.3.2 Omezení imunity třídy R

Po prodělání nemoci základní SIR model předpokládá stoprocentní a trvalou imunitu. Možným rozšířením modelu je tedy přiblížení těchto parametrů imunity reálnému stavu. Časovým omezením imunity vznikají modely typu SIRS (samozřejmě mohou obsahovat i třídy z 3.1, takové modely by se pak označovaly jako SEIRS, SEAIRS...). Stejně tak lze omezit účinnost imunity, kterou definujeme jako e ; $e \in (0,1)$ s tím, že $e = 0$ znamená, že po prodělání nemoci žádná imunita není. V případě $e = 0$ se model, označuje jako SIS, jedinci se po prodělání nemoci přesouvají rovnou zpátky do třídy S. U infekčních nemocí se s absencí imunity setkáme jen vzácně, často tato situace ale nastává u jiných aplikací SIR modelů (šíření pomluv, počítačových virů, vzorců chování) (Hill et al., 2010; Theis et al., 2015). I omezování imunity může být dynamické v čase, jak bylo možné pozorovat při pandemii covid-19, kdy se ze začátku počítalo s prakticky neomezenou imunitou a postupně se její trvanlivost zkracovala, což bylo způsobeno jednak podrobnějším zkoumáním, ale také změnou viru jako takového. Nové varianty přinesly z pohledu viru nové strategie, a začalo proto docházet k reinfekcím a bylo potřeba to do modelů zahrnout (Adebimpe et al., 2020; Townsend et al., 2021).

2.3.3 Strukturalizace populace

Předpoklad homogenity populace pro základní SIR model může být změněn na předpoklad určité struktury populace. Parametr, podle kterého populaci rozdělíme, může být libovolný, je však výhodné, aby byl epidemiologicky signifikantní. Neboli tak, aby jedinci z jednotlivých skupin nové struktury měli vlastnosti, které změní průběh epidemie v dané skupině např. větší náchylnost k nemoci danou věkem, zdravotním stavem, pohlavím nebo

větší míru kontaktů danou místem bydliště nebo povoláním (Pongsumpun & Tang, 2003). I tento faktor hrál v modelování epidemie covid-19 velkou roli. Tato nemoc je prokazatelně rizikovější pro seniory a lidi se závažnými zdravotními problémy. S věkem roste nejen pravděpodobnost infekce, ale také pravděpodobnost těžkého průběhu a úmrtnost (Blyuss & Kyrychko, 2021; Campos et al., 2021; Jaouimaa et al., 2021).

Dalšími možnými rozšířeními jsou zahrnutí behaviorálních změn a vakcinace, což je hlavním předmětem této práce a budou jim věnovány následující kapitoly.

3 SIR modely se změnami chování

Epidemie má zpravidla výrazný dopad na běžný život jedinců v populaci, může v lidech vyvolávat strach, odpor a další emoce, které mají zásadní dopad na jejich chování. Je pravděpodobné, že v populaci, která bojuje s epidemií, budou lidé mnohem opatrnější, co se týče epidemiologicky rizikového chování. Tím jsou především nechráněné kontakty s ostatními nebo pohyb v prostorech s vysokou pravděpodobností nákazy (nemocnice, MHD...). Dá se tedy předpokládat, že se sílící epidemií budou lidé opatrnější a incidence neporooste tak rychle jako v případě konstantních parametrů. Změna chování může být dvojího charakteru: omezení počtu kontaktů nebo snížení rizikovosti kontaktu používáním ochranných pomůcek a dodržováním dostatečných rozestupů.

3.1 Omezení počtu kontaktů

V základním SIR modelu se zpravidla vyskytuje incidence $\frac{\beta SI}{N}$, která je postavena na předpokladu, že se počet kontaktů s velikostí populace v zásadě nemění, nebo incidence $-\beta SI$, která předpokládá „mass action“ efekt, to znamená, že incidence roste s velikostí populace. Během vývoje SIR modelů byly zavedeny různé typy nelineární incidence (Adebimpe et al., 2020; el Koufi et al., 2019; Hethcote & van den Driessche, 1991; Zhang et al., 2008). Jejich společným jmenovatelem bylo přiblížení formy incidence reálnému světu. Obecným zápisem rovnice zahrnující behaviorální změny je rovnice, ve které se koeficient β rozdělí opět na součin bC a z těchto parametrů se stanou funkce některé ze stavových veličin. Například:

$$\frac{dS}{dt} = -b(I)C(I)S \frac{I}{N}, \quad 24$$

kde se předpokládá, že k behaviorálním změnám dochází především v souvislosti s počtem nakažených. Neboli že jsou vyvolány strachem z nákazy nebo bezpečnostními předpisy vydanými v důsledku šíření epidemie. Celkem snadno si lze představit, že by parametry b a C

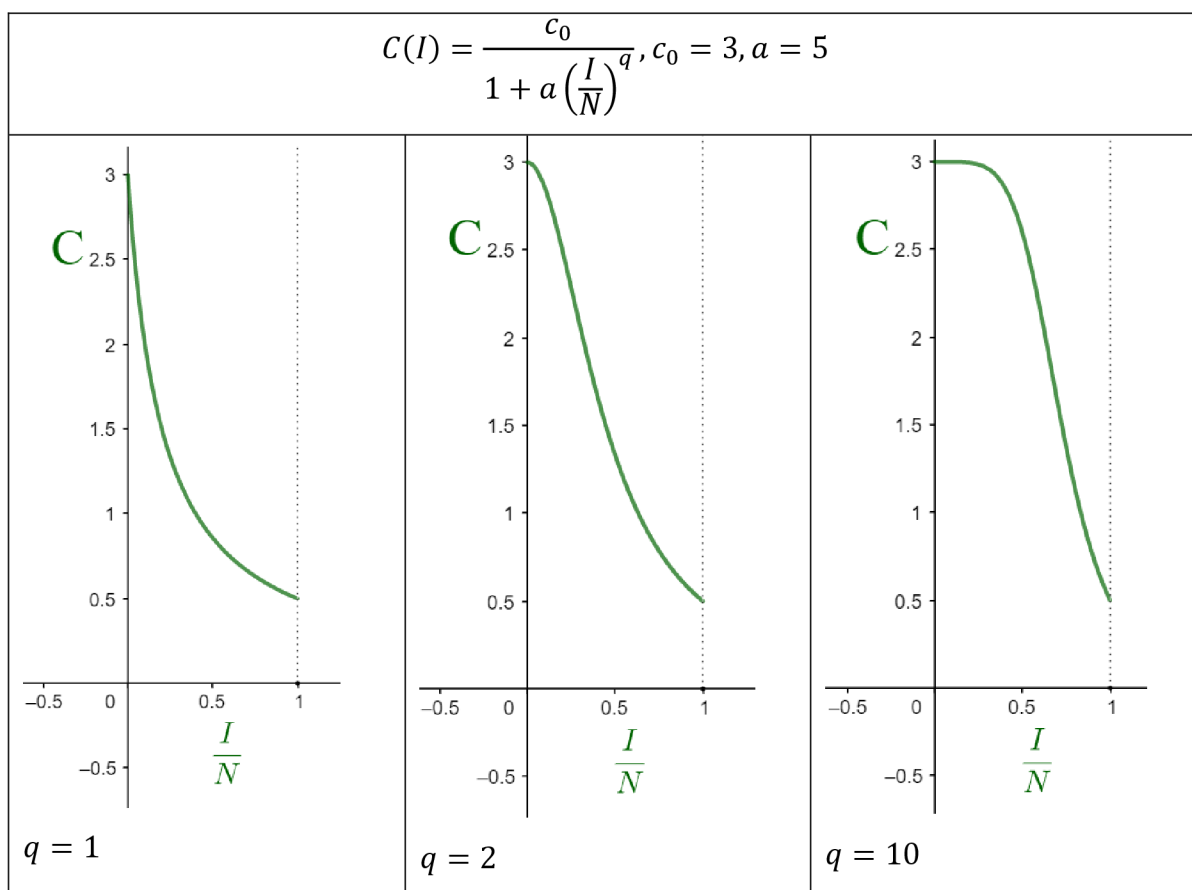
mohly záležet na jiné veličině, například na ročním období (v létě se může například zvýšit počet kontaktů nebo vlivem UV záření snížit životnost viru mimo tělo a tím snížit jeho transmisibilitu) nebo na počtu nově pozitivně testovaných za den, který je na rozdíl od absolutního počtu nakažených snadno pozorovatelný.

Jedním z často používaných způsobů, jak zahrnout do modelu omezení počtu kontaktů, je specifická klesající křivka (Brauer, 2008), která je dána například následujícím předpisem:

$$C(I) = \frac{c_0}{1 + a \left(\frac{I}{N}\right)^q}, \quad c_0, a, q, N > 0. \quad 25$$

Zde c_0 je základní počet kontaktů, který není ovlivněn epidemií, a je inhibiční faktor, který udává, jak intenzivně epidemie ovlivňuje míru kontaktů a q je exponent, který udává tvar klesající křivky. Takto zadaná křivka kontaktů způsobuje saturaci incidence.

Tabulka 2: Příklady saturačních křivek pro různé hodnoty parametru q .



Z grafů v Tabulce 2 je vidět, že s rostoucím parametrem q roste i kritická hodnota $\frac{I}{N}$, za kterou se teprve výrazněji projeví efekt redukce kontaktů.

Za použití vztahu 25 lze sestavit následující SIR model:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{-\beta SI}{N \left(1 + \frac{aI}{N}\right)^q}, \quad 26$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N \left(1 + \frac{aI}{N}\right)^q} - \gamma I, \quad 27$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad 28$$

kde $a > 0$, jinak by se jednalo o klasickou bilineární incidenci. A $\beta = bc_0$; $b \dots konst.$ Základní reprodukční číslo takového modelu je dané vzorcem:

$$R_0 = \frac{\beta S(0)}{N\gamma \left(1 + a \frac{I(0)}{N}\right)^q}. \quad 29$$

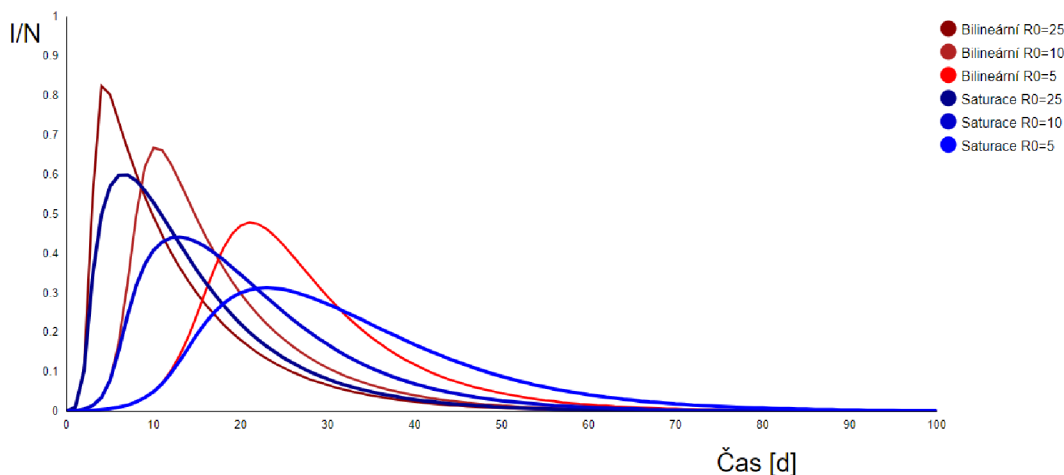
Pro začátek epidemie ale z předpokladu platí, že $S(0) \approx N$ a $I(0) \approx 0$, tudíž lze stejně jako v modelu (1–3) zapsat základní reprodukční číslo jako $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$. Efektivní reprodukční číslo je pak vyjádřeno jako:

$$R_e = \frac{\beta S(t)}{N\gamma \left(1 + a \frac{I(t)}{N}\right)^q}, \quad 30$$

Vrchol epidemie nastává ve chvíli kdy

$$S(t) = \frac{N\gamma \left(1 + a \frac{I(t)}{N}\right)^q}{\beta}, \quad 31$$

což je ekvivalentní k tvrzení $R_e(t) = 1$. Porovnání klasického SIR modelu s modelem se saturací s parametrem $q = 1$ ukazuje obr. 3.



Obrázek 3: Porovnání klasického SIR modelu (červeně) a modelu se saturací kontaktů (modře).

3.2 Snížení rizikivosti kontaktu

Kontakt s ostatními jedinci je často nevyhnutelný a důležitý pro udržení sociálních vztahů. Z každého kontaktu má daný jedinec nějaký užitek, proto ho dělá. Během pandemie ale přináší kontakt i určité riziko, je proto potřeba zvážit, zda se vyplatí kontakt udělat. Některé kontakty jsou velmi přínosné a důležité jako například nákup potravin, návštěva lékaře nebo pomoc příbuzným v nouzi, vyplatí se je proto udělat i přes riziko nákazy, jiné zase přináší v krizové době větší riziko než užitek kupříkladu návštěva divadla, kina nebo posilovny. Je tedy na každém jedinci zvlášť, aby se rozhodl, co je pro něj optimální míra kontaktů (za předpokladu, že nejsou v platnosti žádná protiepidemická opatření) (Cho, 2020). Jak vidno, některé kontakty jsou nevyhnutelné, je ale možné pokusit se snížit jejich rizikovitost. Metod, kterými lze tohoto cíle dosáhnout, je mnoho a jsou často specifické pro dané infekční onemocnění, respektive pro způsob přenosu. Typy přenosu se dělí do dvou kategorií: **přímý** a **nepřímý** přenos infekce. **Nepřímý přenos** je to ve chvíli, kdy se lze nakazit i při sdílení věci a prostor (např. hračky, madla v MHD, bazén) a to ne nutně ve stejný čas. Dráha patogenu je tedy **člověk – věc** (předmět, prostor, vzduch, voda...) – **člověk**. Takovému přenosu se dá zabránit důkladnou hygienou případně omezením navštěvování rizikových míst. **Přímý přenos** je možný při přímém kontaktu náchylného a nakaženého jedince, tím je myšlen dotyk, polibek nebo pohlavní styk. Speciálním případem přímého přenosu je **kapénková infekce**. Dochází k ní především u infekcí dýchacích cest, kdy má člověk potřebu kašlat a kýchat, a šíří tak kapénky s patogeny i na několik metrů kolem sebe. Současná pandemie covid-19 je specifická právě kapénkovou infekcí a mnoho autorů se zabývalo modelováním používání ochranných a preventivních prostředků proti šíření této nemoci (Eikenberry et al., 2020; Flaxman et al., 2020; Jarvis et al., 2020; Lymporopoulos, 2021; K. Zhang et al., 2020; Y. Zhang et al., 2020). V Alžírsku skupina kolem A. Moussaoui (2019) sestrojila jednoduchý SIR model, který je rozšířen o parametry: d proporce jedinců, kteří dodržují při kontaktu bezpečný rozestup, m proporce jedinců, kteří nedodržují rozestupy a nosí ochranu dýchacích cest (roušku, šátek, respirátor) a e účinnost ochrany dýchacích cest. Model je dán následujícími rovnicemi

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(1-d)^2(1-em)^2 \frac{SI}{N}, \quad 32$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(1-d)^2(1-em)^2 \frac{SI}{N} - \gamma I, \quad 33$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad 34$$

kde $e, d, m \in (0,1)$, protože pro $(e, d, m) = (1, 1, 1)$ nemůže epidemie začít, neboť $S' = I' = 0$ a pro $(e, d, m) = (0, 0, 0)$ se jedná o základní SIR model s konstantní incidencí (kap. 2).

Efektivní reprodukční číslo tohoto modelu je vyjádřeno jako:

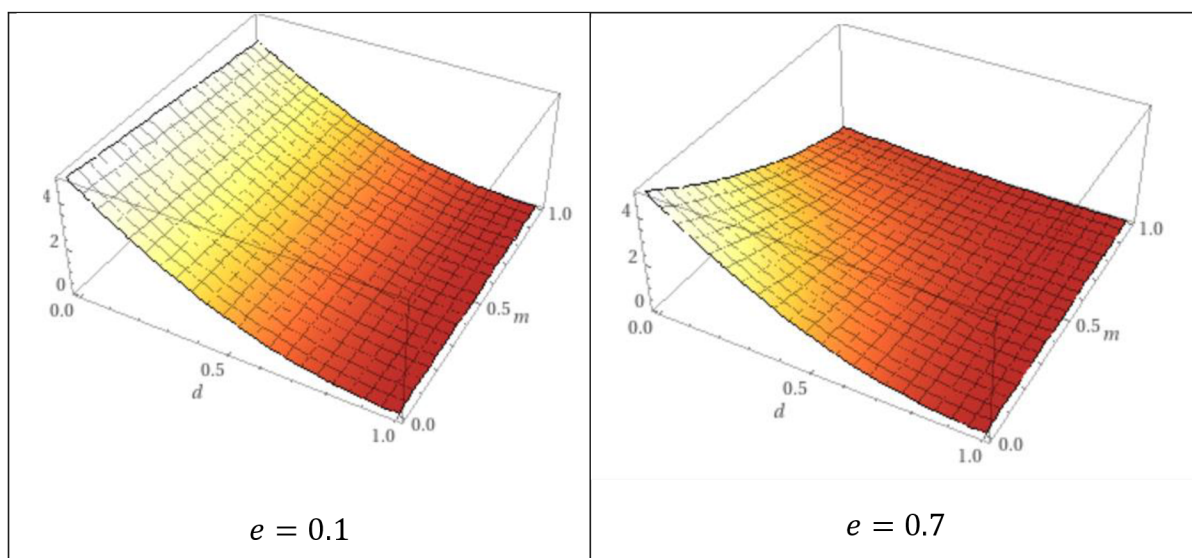
$$R_e = R_0(1 - d)^2(1 - em)^2 \frac{S(t)}{N}, \quad 35$$

což pro začátek epidemie, kdy $S(t) \approx N$ lze zapsat jako:

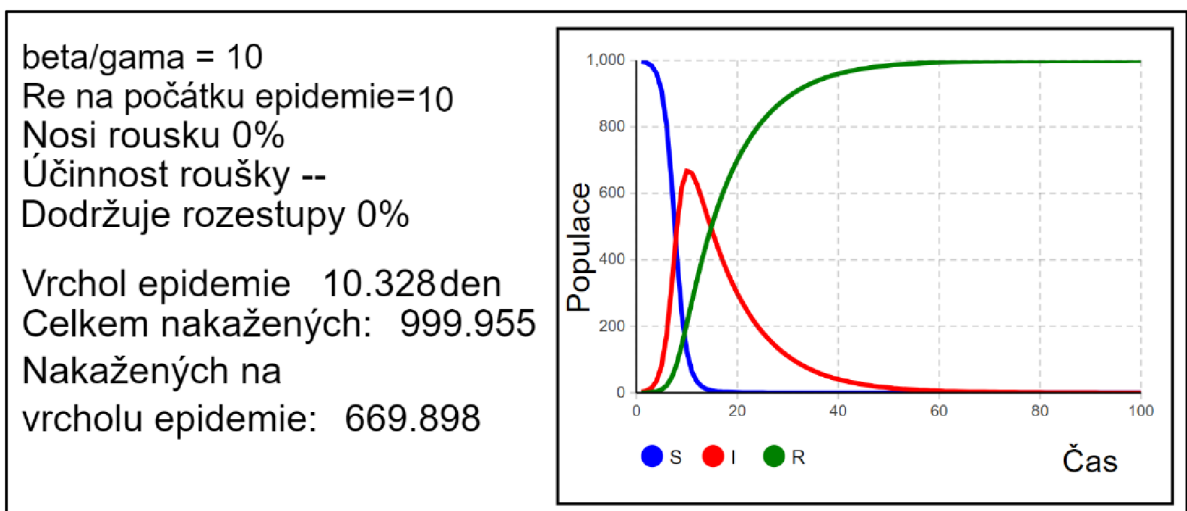
$$R_0^* = R_0(1 - d)^2(1 - em)^2, \quad 36$$

kde $(1 - d)^2(1 - em)^2$ působí jako inhibiční faktor, který tlumí a oddaluje nástup epidemie (Tian et al., 2020). Tabulka 3 ukazuje závislost R_0^* na dodržování rozestupů. Je vidět, že R_0^* výrazně klesá s klesající efektivitou ochrany dýchacích cest.

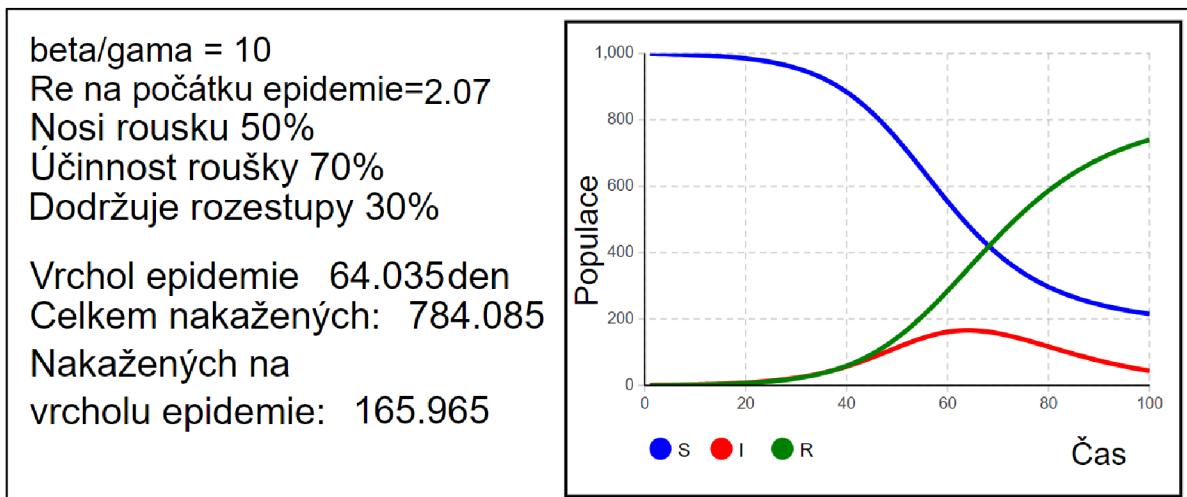
Tabulka 3: R_0^* v závislosti na d a m pro $R_0=5$ a různé hodnoty e .



Obrázky 4 a 5 ukazují vliv dodržování protiepidemických opatření na šíření nemoci. Z grafů je vidět, že nošení roušek a dodržování rozestupů v dostatečné míře má zásadní vliv na průběh epidemie, což znázorňuje obrázek 5, kde lze vidět, že hlavní rozdíl je v počtu nakažených na vrcholu epidemie, který je v druhém případě o téměř 75 % nižší. To může mít výrazný dopad na zvládnání epidemické situace v nemocnicích.



Obrázek 4: Klasický SIR model.



Obrázek 5: SIR model s ochranou dýchacích cest a rozestupy.

3.3 Zahrnutí strachu z epidemie a z očkování

Epidemie je pro většinu populace nestandardní situace a může tak vyvolávat silné negativní emoce. Jednou z hlavních emocí je strach. Ať už se jedná o strach z nákazy nebo strach z očkování, může velmi výrazně ovlivnit chování jedince. Z pohledu matematiky se dá říct, že strach se chová velmi podobně jako nemoc samotná, šíří se z jednoho člověka na druhého a výrazně mění jejich zdraví (definice zdraví podle ústavy WHO (1946): Stav úplné fyzické, psychické a sociální pohody.). Je tedy možné při modelování strachu postupovat stejně jako při modelování infekční nemoci. Tímto tématem se ve svém článku zabývali např. Epstein et al. v roce 2021, kdy sestrojili model, který se týká epidemie covid-19 a uvažuje v podstatě trojí nakažení, čímž je myšleno nakažení nemocí, strachem z nakažení a strachem z vakcinace. Pro modelování takové situace rozdělili autoři třídu S na tři podtřídy: beze strachu

(S), se strachem z nakažení (S_{fd}) a se strachem z očkování (S_{fv}). Dále rozdělili třídu R na dvě a sice R_{nat} , kam spadají jedinci, kteří k imunitě přišli proděláním nemoci, a R_{vac} , kam spadají očkování jedinci. Novou třídou v tomto modelu je třída A, kam se dostanou lidé, kteří byli nedávno naočkovaní a mají podezření, že by se u nich mohli objevit nějaké vedlejší příznaky. Přenosy jedinců z jedné třídy do druhé jsou znázorněny v obrázku 6. Odpovídající model pak vypadá takto:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS - \beta_{fd}(S_{fd} + I)S - \beta_{fv}(S_{fv} + A)S + \gamma_f(S_{fd} + S_{fv}) + \alpha_f(R_{nat}S_{fd} + R_{vac}S_{fv}), \quad 37$$

$$\frac{dS_{fd}}{dt} = -p\beta IS_{fd} - \gamma_f S_{fd} - \alpha_f R_{nat}S_{fd} + \beta_{fd}(S_{fd} + I)S - vS_{fd}, \quad 38$$

$$\frac{dS_{fv}}{dt} = -\beta IS_{fv} - \gamma_f S_{fv} - \alpha_f R_{vac}S_{fv} + \beta_{fv}(S_{fv} + A)S, \quad 39$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS + p\beta IS_{fd} + \beta IS_{fv} - \gamma I, \quad 40$$

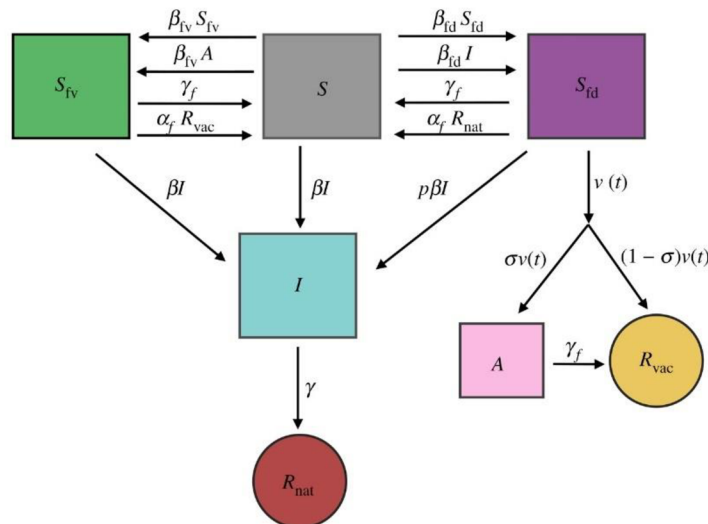
$$\frac{dR_{nat}}{dt} = \gamma I, \quad 41$$

$$\frac{dR_{vac}}{dt} = (1 - \sigma)vS_{fd} + \gamma_f A, \quad 42$$

$$\frac{dA}{dt} = \sigma vS_{fd} - \gamma_f A, \quad 43$$

$$\frac{dv}{dt} = \eta(S_{fd} - S_{fv})(\epsilon - v)v, \quad 44$$

Přenosy jedinců z jedné třídy do druhé jsou znázorněny v následujícím obrázku:



Obrázek 6: Schéma SIR modelu (37–44) se strachem z nákazy, vakcinací a strachem z vakcinace. (zdroj: Epstein et al. 2021).

Zásadním rozdílem oproti základnímu SIR modelu jsou přenosy mezi jednotlivými třídami S. Na počátku epidemie jsou všichni jedinci v základní třídě S. S rostoucím počtem nakažených

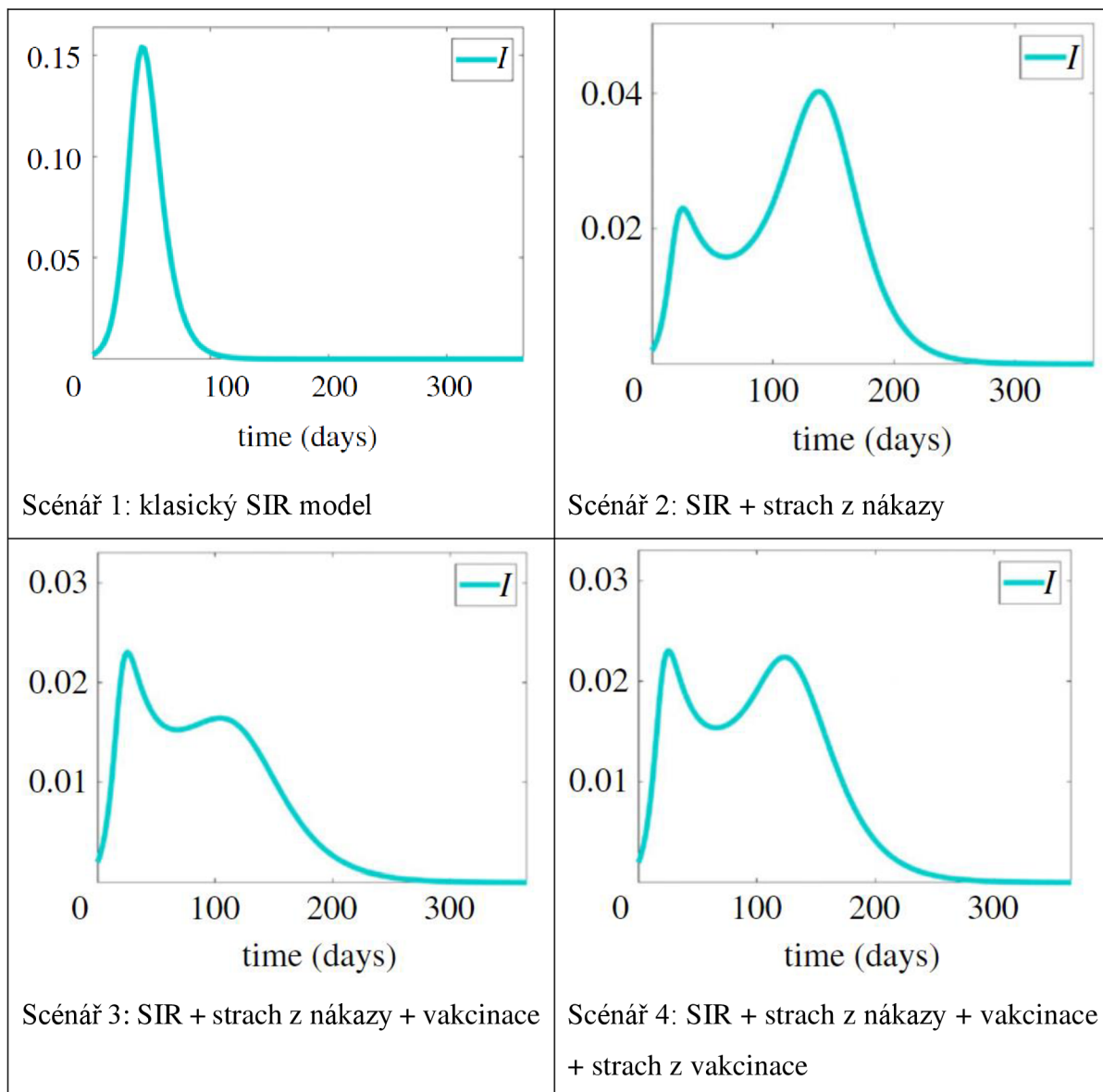
se začne šířit strach z nákazy a začíná přenos jedinců ze třídy S do třídy S_{fd} a s rostoucím počtem očkovaných lidí s podezřením na vedlejší příznaky (A) do třídy S_{fv} . Ze tříd S a S_{fv} nastává přesun do třídy I jako v základním SIR modelu. Ze třídy S_{fd} je tok redukován koeficientem $p \in (0,1)$, který vyjadřuje sílu strachu z nákazy. Ze třídy S_{fd} také dochází očkovaním k přesunu do tříd A a R_{vac} .

Tabulka 4: Přehled parametrů z modelu (37-44).

Parametry modelu	
β	efektivní infekčnost nemoci
β_{fv}	efektivní infekčnost strachu z vakcíny
β_{fd}	efektivní infekčnost strachu z nákazy
γ	rychlost zotavení z nemoci
γ_f	rychlost spontánní ztráty strachu
p	síla strachu z nákazy
v	míra očkování
η	srovnávací faktor strachů
ϵ	maximální míra očkování
σ	proporce očkovaných, kteří mají vedlejší příznaky
α_f	míra ztráty strachu v důsledku setkání se zdravým člověkem

Autoři článku následně vytvořili simulace čtyř různých scénářů. První scénář byl klasický SIR model bez zahrnutí strachu a vakcinace. Ve druhém scénáři přidali strach z nákazy, ve třetím vakcinaci a ve čtvrtém strach z vakcinace. Každý scénář byl tedy o úroveň složitější než ten předchozí, ale parametry se přenášely beze změny, tudíž bylo možné mezi sebou jednotlivé scénáře porovnávat (Tabulka 5).

Tabulka 5: Proporce I/N v jednotlivých scénářích (zdroj grafů: Epstein et al., 2021).



Ve scénáři 1 vidíme klasický SIR model s jedním vrcholem oproti tomu ve scénáři 2, který je rozšířen o strach z nákazy jsou vrcholy dva. To je způsobeno tím, že se sílí epidemií vzroste prudce i strach a jedinci ze třídy S znatelně omezí své kontakty, čímž zabrání v šíření epidemie a ta začne slábnout. Spolu s ní ale začne opadat i strach z nákazy, což způsobí přísun náchylných jedinců do každodenního života, kde se setkávají s infekčními jedinci a začíná druhá vlna epidemie. Ve scénáři 3 vidíme, že druhá vlna je výrazně menší než ta první, to je způsobeno vakcinací. Ve chvíli, kdy opadne prvotní strach z nákazy a začíná druhá vlna, je už část populace proočkováná, čímž pádem se sníží přísun náchylných jedinců do každodenního života a epidemie nezasáhne s takovou silou jako ve scénáři 2. Ve scénáři 4 je vidět, že efekt vakcinace je redukován strachem z vakcíny a obě vlny jsou tedy téměř stejně vysoké. Modely s vakcinací se zabývá i následující kapitola.

4 Vakcinace

Posledním protiepidemickým preventivním opatřením, kterému se budu ve své práci věnovat, je očkování neboli vakcinace. Vakcinace je lékařský úkon, který spočívá v zavedení oslabeného patogenu nebo jeho části do těla zdravého jedince (třída S), aby jeho imunitní systém měl možnost naučit se ho rozpoznávat. V případě, že se očkovaný jedinec poté setká s opravdovým patogenem, riziko propuknutí infekce je mnohem nižší (Chinchilla et al., 2022; Shim & Galvani, 2012) Vakcinace má i přes komplexní princip fungování relativně dlouhou historii. První, ne zcela doložené, zmínky pocházejí z Indie kolem roku 1000 před naším letopočtem. Mělo se jednat o používání drcených stroupků po prodělání pravých neštovic. Ty byly podány zdravému člověku, ten následně onemocněl lehčí formou, která nebyla smrtelná, a získal tak imunitu proti opravdové infekci. Tento způsob se nazývá **variolace** a první skutečně doložené záznamy a o jeho praktikování pocházejí ze 17. století (Fine, 2014). Termín **vakcinace** zavedl anglický vesnický lékař Edward Jenner, který poprvé naočkoval člověka hnisem z kravských neštovic (vacca = kráva). Naočkovaný jedinec měl pouze minimální vedlejší příznaky, a když ho Jenner po šesti týdnech zkušebně infikoval virem pravých neštovic, údajně vůbec neonemocněl (Riedel, 2017).

Od svých začátků se vakcinace v mnohém změnila a zlepšila. Moderní vakcíny jsou velmi účinné, jejich účinek je dlouhotrvající a nebezpečí plynoucí z vedlejších účinků je minimální. Jednou z nejnovějších metod vakcinace je užití tzv. mRNA vakcín (Pardi et al., 2018, 2020). Ty fungují na principu zavedení specifického segmentu mRNA do těla člověka, kde se z podle něj vytvoří určitý protein. Tento protein má stejné vlastnosti jako kontaktní protein daného patogenu. Imunitní systém jedince se tedy naučí daný protein rozpoznávat a ničit. Studie prokázaly vysokou účinnost i bezpečnost tohoto nového typu vakcín nejen proti typickým infekčním onemocněním, ale například i proti některým typům rakoviny (Pardi et al., 2018, 2020).

Při modelování epidemie s uvažováním vakcinace je pravděpodobně nejjednodušším způsobem následující soustava rovnic:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} - vS, \quad 45$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I, \quad 46$$

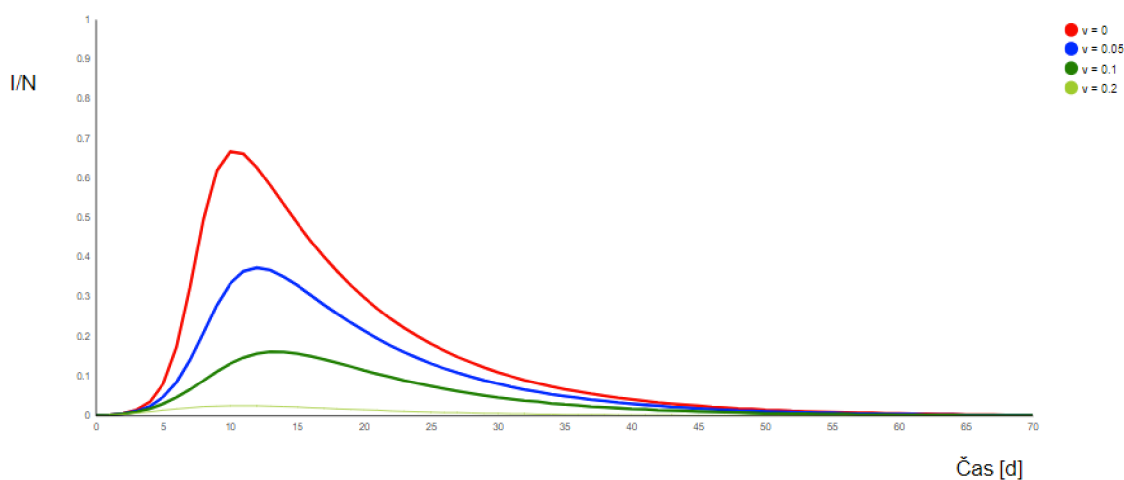
$$\frac{dR}{dt} = vS + \gamma I, \quad 47$$

kde v představuje *vakcinační koeficient*. Předpokladem tohoto modelu je stoprocentní a trvalá účinnost vakcíny. Tento předpoklad umožňuje přesunout očkované jedince ze třídy S rovnou do třídy R, protože mají z epidemiologického hlediska stejné vlastnosti jako ti, kteří nemoc prodělali. Dalším důležitým předpokladem modelu (45–47) je skutečnost, že se neuvažují žádní odpůrci vakcinace ani lidé, kteří se nemohou očkovat ze zdravotních a jiných důvodů. Vakcinační člen tak, jak je specifikován v modelu (45–47) znamená vakcinaci lineárně závislou na velikosti třídy S. To není nutně jediný možný způsob vakcinace. Bylo by relativně snadné definovat v jako funkci času nebo některé z komponent modelu. Bylo by například možné zavést do modelu saturační vakcinaci:

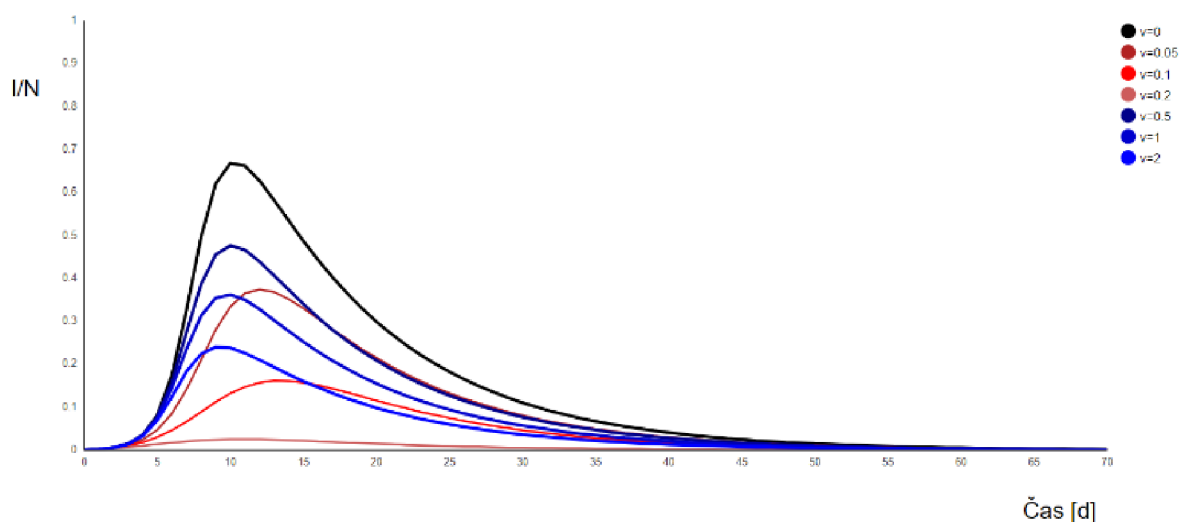
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} - v(I)S, \quad 48$$

$$\text{kde } v(I) = \frac{v_0 I}{1 + \delta I}, \quad v_0, \delta > 0.$$

čímž učiníme vakcinaci závislou na počtu nakažených. Podle tohoto předpisu míra vakcinace na začátku epidemie prudce roste a s postupným přibýváním nemocných se rychlost růstu vakcinace zpomaluje, ale nikdy neklesá, pokud $\frac{dI}{dt} > 0$. Zatímco obr. 7 ukazuje simulaci modelu 36-38 s vakcinací, obr. 8 ukazuje porovnání prevalence v modelech s bilineární a nelineární vakcinací pro různé hodnoty vakcinačních koeficientů.



Obrázek 7: Simulace SIR modelu s vakcinací (36-38).



Obrázek 8: Porovnání lineární (červeně) a saturační (modře) vakcinace.

Rovnice (47) ukazuje, že vakcinace nemusí být vždy lineární nebo konstantní, pořád ale uvažuje spojitou funkci, která je aplikována homogenně na celou cílovou skupinu. To je pouze jedna z vakcinačních strategií a dala by se popsat jako **hromadná vakcinace**. Cílem této strategie je proočkovat co největší proporcí populace, aby vznikla tzv. **kolektivní imunita**, tedy proočkovanosť do té míry, aby pravděpodobnost kontaktu jedince ze třídy I s neočkovaným jedincem ze třídy S klesla natolik, aby $R_e < 1$. V ideálním případě je vakcína v neomezeném množství dostupná a aplikovaná ještě před vypuknutím epidemie. Míru proočkovanosť populace dostatečnou k zabránění propuknutí epidemie w_c lze potom vyjádřit jako:

$$w_c = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \quad 49$$

což je přímo odvozeno z rovnice pro výpočet základního reprodukčního čísla se zohledněním vakcinace

$$R_0^v = \frac{\beta(1-w)}{\gamma}, \quad 50$$

kde w představuje reálnou míru proočkovanosť populace.

Samozřejmě nelze vždy předpokládat absolutní účinnost vakcíny. Lidský imunitní systém je velmi diverzifikovaný a pravděpodobnost, že vakcína vyvolá u všech jedinců ideální reakci a dostatečně imunizuje, je velmi malá. Je proto žádoucí zahrnout tento faktor do modelu. I tomuto problému se věnovali Nakamura a kol. v roce 2021, když sestavili model pro částečně účinnou vakcinaci. Jejich model jsem upravil, aby zapadal do kontextu této práce a vznikl následující model:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} - vS, \quad 51$$

$$\frac{dT}{dt} = (1-f)vS - \frac{\delta TI}{N}, \quad 52$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} + \frac{\delta TI}{N} - \gamma I, \quad 53$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + fvS, \quad 54$$

kde f je efektivita vakcíny a δ je transmissní koeficient pro očkované. Vakcinace je v zde modelována pomocí třídy T a koeficientů f a v a to tak, že ze třídy S dohází k přesunu do tříd R a T podle koeficientu v a to v poměru $f : (1 - f)$. Do třídy T jsou jedinci, u kterých vakcína nefunguje 100% a mohou se ještě nakazit a to podle parametru δ . Model předpokládá, že $\delta < \beta$, protože pokud by $\delta = \beta$, tak lze zcela vypustit třídu T a lze pracovat pouze s třídou S a množstvím vakcinovaných, kteří přejdou do R, proporcionálně snížit hodnotou f .

5 Vlastní modely

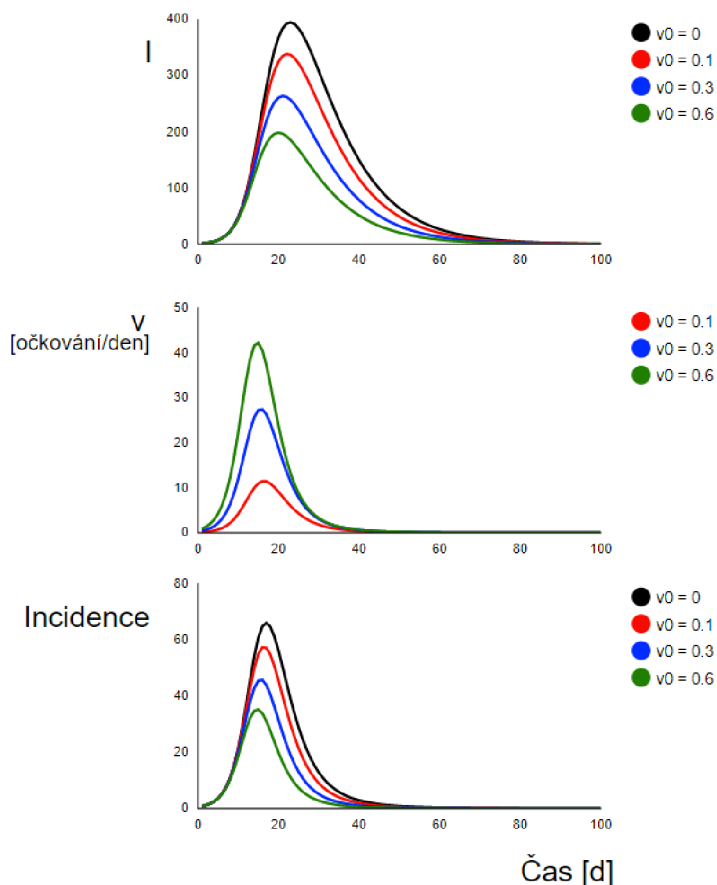
Z poznatků, které jsem nabyl při studiu SIR modelů, jsem sestavil i dva vlastní modely. První z nich je model, který předpokládá saturační růst incidence s rostoucím I a saturační růst vakcinace s rostoucím I . Model jsem sestavil z následujících rovnic:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N(1 + \alpha I)} - \frac{v_0 SI}{1 + \delta I}, \quad 55$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N(1 + \alpha I)} - \gamma I, \quad 56$$

α, δ ... inhibiční faktory
 v ... vakcinační koeficient

$$\frac{dR}{dt} = \frac{v_0 SI}{1 + \delta I} + \gamma I, \quad 57$$



Obrázek 9: SIR model s nelineární incidencí i vakcinací.

Na obrázku (9) jsou výsledky simulace modelu (55–57) pro $\beta = 0.5$, $\gamma = 0.1$ a $\alpha, \delta = 1$. Numerické hodnoty byly zvoleny tak, aby názorně ukazovaly závislost průběhu epidemie na koeficientu v_0 . Z grafů je vidět, že vakcinace snižuje počet nakažených na vrcholu epidemie, zároveň ale narozdíl od omezení kontaktů neprodlužuje délku jejího trvání (viz

Obrázek 3), čímž snižuje celkový počet nakažených a společensko-ekonomické dopady epidemie mnohem efektivněji.

Druhý můj model se zabývá efektivitou nošení respirátoru v boji proti epidemii. Zavedl jsem pro tuto otázku koeficient r , který vyjadřuje právě efektivitu tohoto opatření. Z vlastní zkušenosti z epidemie covid-19 jsem odvodil, že se postoj k nošení ochrany dýchacích cest v průběhu vyvíjel. Tento model uvažuje následující vývoj: na začátku epidemie roste procento lidí, kteří respirátor nosí, protože se zvyšuje riziko nákazy. Když se epidemie blíží k vrcholu, procento lidí, kteří nosí respirátor, se saturuje na určité hladině a poté s odeznívající epidemií zase pomalu klesá. Koeficient r je dán následující rovnicí:

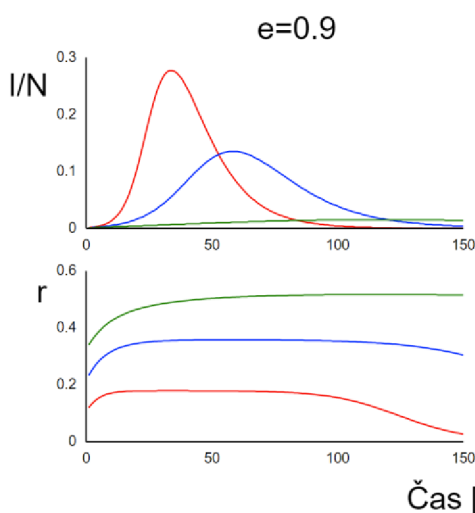
$$r = \frac{epI}{1 + I}, \quad 58$$

kde e je účinnost respirátoru v bránění průchodu částic a p je proporce populace, která respirátor nosí při dostatečně velkém počtu nemocných I . Sestavený model poté vypadá následovně:

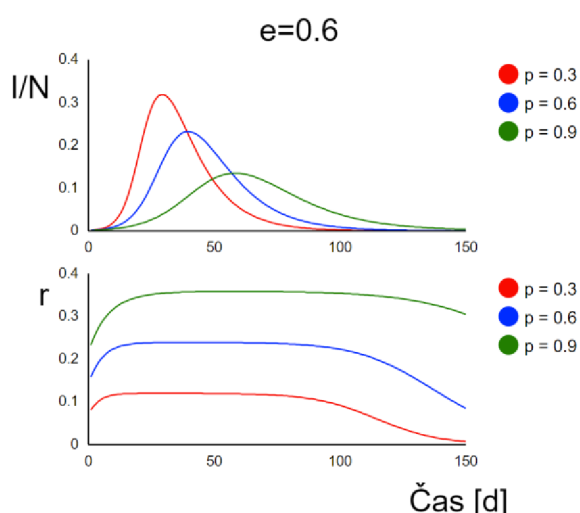
$$\frac{dS}{dt} = -\beta(1 - r)^2SI, \quad 59$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(1 - r)^2SI - \gamma I, \quad 60$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad 61$$



Obrázek 10: Simulace SIR modelu (59-61) pro $R_0=5$, $e = 0.9$ a různé hodnoty p .



Obrázek 11: Simulace SIR modelu (59-61) pro $R_0=5$, $e = 0.6$ a různé hodnoty p .

Z obrázků 10 a 11 je vidět, že efektivita nošení respirátoru je pro dostatečně velký počet nakažených téměř konstantní. Nošení respirátoru sice snižuje výšku epidemické vlny, ale zároveň také prodlužuje její délku. Není proto v boji s epidemií tak účinný jako vakcinace,

což ale může být vyváženo tím, že může být zavedeno mnohem rychleji a jednodušeji, je levnější a vyvolává ve společnosti menší kontroverzi a odpor.

Závěr

V první kapitole bakalářské práce jsem se věnoval historii a vývoji zkoumání infekčních onemocnění a epidemiologie jakožto vědní disciplíny. Vyzdvihl jsem zásadní objevy a poznatky, které tvoří základy matematického modelování epidemií a jsou klíčové pro porozumění principům a metodám, které jsou k tomuto účelu využívány. Zmínil jsem také některé moderní přístupy, které jsou možné díky dnešním pokročilým počítačovým softwarům. Druhou částí první kapitoly je stručný úvod do tvorby SIR modelů v programu AnyLogic, který jsem používal pro simulace v celé práci. Cílem této podkapitoly bylo zprostředkovat čtenáři základní postupy při tvorbě modelu v tomto prostředí, protože se od ostatních matematických softwarů poněkud odlišuje. Ve druhé kapitole jsem se věnoval základnímu SIR modelu, jeho vzniku a vývoji, na který jsem navázal jeho základní analýzou. Uvedl základní vlastnosti modelu a na praktických otázkách ukázal jejich využití. Na konci této kapitoly jsem stručně zmínil některá možná rozšíření, která lze do základního SIR modelu implementovat ale v této práci jsem se jim už dále nevěnoval.

Třetí kapitolu jsem věnoval jednomu ze dvou rozšíření, které jsou hlavním předmětem této práce, a sice behaviorálním změnám. Ve třech podkapitolách jsem psal o různých typech behaviorálních změn, které mají různé vlivy na průběh epidemie. V této práci jsem se věnoval převážně změnám chování, které byly vyvolány epidemií, ale i jiné příčiny (například roční období nebo politická situace) jsou možné a mohou být předmětem dalších prací.

Ve čtvrté kapitole jsem se zaměřil na SIR modely s vakcinací. Nejprve jsem čtenáře seznámil s pojmem vakcinace a stručnou historií této praktiky a poté jsem na několika příkladech ukázal, jak očkování zahrnout do SIR modelu. Ze simulací modelů z vakcinací je jasně vidět, že v porovnání s ostatními opatřeními je vakcinace účinnější, protože neprodlužuje dobu trvání epidemie, ale pouze snižuje počet nakažených.

V poslední kapitole jsem zúročil vědomosti nabyté při studiu SIR modelů a vytvořil jsem dva vlastní SIR modely. První z nich je model s vakcinací i změnami chování, tyto faktory jsou zohledněny v nelineární incidenci a vakcinaci. Druhý model se zbývá efektivitou respirátoru v boji proti epidemii, která je opět nelineárně závislá na počtu nakažených.

Seznam obrázků

Obrázek 1: Simulace SIR modelu.	7
Obrázek 2: Simulace počtu nakažených pro $\beta = 0.5$ a hodnoty $\gamma \in \{0,02; 0,05, 0,0,1\}$	7
Tabulka 1: Základní reprodukční číslo pro vybrané infekční onemocnění	10
Tabulka 2: Příklady saturačních křivek pro různé hodnoty parametru q	14
Obrázek 3: Porovnání klasického SIR modelu a modelu se saturací kontaktů.	15
Tabulka 3: R_0^* v závislosti na d a m pro $R_0=5$ a různé hodnoty e	17
Obrázek 4: Klasický SIR model.	18
Obrázek 5: SIR model s ochranou dýchacích cest a rozestupy.	18
Obrázek 6: Schéma SIR modelu (37–44) se strachem z nákazy, vakcinací a strachem z vakcinace. (zdroj: Epstein et al. 2021).	19
Tabulka 5: Proporce I/N v jednotlivých scénářích (zdroj grafů: Epstein et al., 2021).	21
Obrázek 10: Simulace SIR modelu (59-61) pro $R_0=5$, $e = 0.9$ a různé hodnoty p	27
Obrázek 11: Simulace SIR modelu (59-61) pro $R_0=5$, $e = 0.6$ a různé hodnoty p	27

Seznam tabulek

Tabulka 1. Základní reprodukční číslo pro vybrané infekční onemocnění	10
Tabulka 2: Příklady saturačních křivek pro různé hodnoty parametru q	14
Tabulka 3: R_0^* v závislosti na d a m pro $R_0=5$ a různé hodnoty e	17
Tabulka 4: Přehled parametrů z modelu (37–44)	20
Tabulka 5: Proporce I/N v jednotlivých scénářích (zdroj grafů: Epstein et al., 2021).....	21

Seznam literatury

- Adebimpe, O., Oludoun, O., Abiodun, O., & Gbadamosi, B. (2020). Dynamical Analysis of an SIRS Epidemic Model with Non-Linear Incidence Rate and Treatment. *2020 International Conference in Mathematics, Computer Engineering and Computer Science, ICMCECS 2020*. <https://doi.org/10.1109/ICMCECS47690.2020.246986>
- Althaus, C. L. (2014). Estimating the Reproduction Number of Ebola Virus (EBOV) During the 2014 Outbreak in West Africa. *PLoS Currents*, 6. <https://doi.org/10.1371/CURRENTS.OUTBREAKS.91AFB5E0F279E7F29E7056095255B288>

- Basic documents: forty-ninth edition (including amendments adopted up to 31 May 2019). Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Blyuss, K. B., & Kyrychko, Y. N. (2021). Effects of latency and age structure on the dynamics and containment of COVID-19. *Journal of Theoretical Biology*, *513*, 110587. <https://doi.org/10.1016/J.JTBI.2021.110587>
- Brauer, F. (2008). *Mathematical Epidemiology* (F. Brauer, P. van den Driessche, & J. Wu, Eds.; Vol. 1945). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78911-6>
- Brauer, F. (2017). Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, *2*(2), 113–127. <https://doi.org/10.1016/J.IDM.2017.02.001>
- Campos, E. L., Cysne, R. P., Madureira, A. L., & Mendes, G. L. Q. (2021). Multi-generational SIR modeling: Determination of parameters, epidemiological forecasting and age-dependent vaccination policies. *Infectious Disease Modelling*, *6*, 751–765. <https://doi.org/10.1016/J.IDM.2021.05.003>
- Chinchilla, R., Yang, G., Erdal, M. K., Costa, R. R., & Hespanha, J. P. (2022). A Tale of Two Doses: Model Identification and Optimal Vaccination for COVID-19. 3544–3550. <https://doi.org/10.1109/CDC45484.2021.9683311>
- Cho, S. (2020). Mean-field game analysis of SIR model with social distancing. *arXiv preprint arXiv:2005.06758*.
- Coburn, B. J., Wagner, B. G., & Blower, S. (2009). Modeling influenza epidemics and pandemics: Insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Medicine*, *7*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-30/FIGURES/5>
- Cohn S. K., Jr (2008). Epidemiology of the Black Death and successive waves of plague. *Medical history. Supplement*, (27), 74–100. <https://doi.org/10.1017/S0025727300072100>
- Dietz, K., & Heesterbeek, J. A. P. (2000). Bernoulli was ahead of modern epidemiology. *Nature*, *408*(6812), 513-514.
- Eikenberry, S. E., Mancuso, M., Iboi, E., Phan, T., Eikenberry, K., Kuang, Y., Kostelich, E., & Gumel, A. B. (2020). To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19

- pandemic. *Infectious Disease Modelling*, 5, 293–308.
<https://doi.org/10.1016/J.IDM.2020.04.001>
- el Koufi, A., Adnani, J., Bennar, A., & Yousfi, N. (2019). Analysis of a Stochastic SIR Model with Vaccination and Nonlinear Incidence Rate. *International Journal of Differential Equations*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9275051>
- Epstein, J. M., Hatna, E., & Crodelle, J. (2021). Triple contagion: a two-fears epidemic model. <https://doi.org/10.1098/rsif.2021.0186>
- Farr, W., Humphreys, N. A., & Royal sanitary institute, L. (1885). Vital Statistics: A Memorial Volume of Selections from the Reports and Writings of William Farr. sanitary institute. https://books.google.cz/books?id=uvKToo__d5QC
- Fine, P. (2014). Science and society: vaccines and public health. *Public Health*, 128(8), 686–692. <https://doi.org/10.1016/J.PUHE.2014.06.021>
- Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A., Unwin, H. J. T., Mellan, T. A., Coupland, H., Whittaker, C., Zhu, H., Berah, T., Eaton, J. W., Monod, M., Perez-Guzman, P. N., Schmit, N., Cilloni, L., Ainslie, K. E. C., Baguelin, M., Boonyasiri, A., Boyd, O., Cattarino, L., ... Bhatt, S. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 584(7820), 257–261. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2405-7>
- Glass, D. v. (1963). John Graunt and his Natural and political observations. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 159, 1–37. <https://doi.org/10.1098/RSPB.1963.0065>
- Guerra, F. M., Bolotin, S., Lim, G., Heffernan, J., Deeks, S. L., Li, Y., & Crowcroft, N. S. (2017). The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(12), e420–e428. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30307-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30307-9)
- Hasan, A., & Nasution, Y. (2021). A compartmental epidemic model incorporating probable cases to model COVID-19 outbreak in regions with limited testing capacity. *ISA Transactions*. <https://doi.org/10.1016/J.ISATRA.2021.01.029>
- Hethcote, H. W., & Tudor, D. W. (1980). Integral Equation Models for Endemic Infectious Diseases*. In *Journal of Mathematical Biology* (Vol. 9). Springer-Verlag.

- Hethcote, H. W., & van den Driessche, P. (1991). Mathematical Biology Some epidemiological models with nonlinear incidence. In *J. Math. Biol* (Vol. 29).
- Hill, A. L., Rand, D. G., Nowak, M. A., & Christakis, N. A. (2010). Emotions as infectious diseases in a large social network: The SISa model. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 277(1701), 3827–3835. <https://doi.org/10.1098/RSPB.2010.1217>
- Jaouimaa, F.-Z., Dempsey, D., van Osch, S., Kinsella, S., Burke, K., Wyse, J., & SweeneyID, J. (2021). An age-structured SEIR model for COVID-19 incidence in Dublin, Ireland with framework for evaluating health intervention cost. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260632>
- Jarvis, C. I., van Zandvoort, K., Gimma, A., Prem, K., Auzenbergs, M., O'Reilly, K., Medley, G., Emery, J. C., Houben, R. M. G. J., Davies, N., Nightingale, E. S., Flasche, S., Jombart, T., Hellewell, J., Abbott, S., Munday, J. D., Bosse, N. I., Funk, S., Sun, F., ... Edmunds, W. J. (2020). Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12916-020-01597-8>
- Kermack, W. O., & Mckendrick, A. G. (n.d.). A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. Retrieved February 23, 2022, from <https://royalsocietypublishing.org/>
- Kretzschmar, M., Teunis, P. F. M., & Pebody, R. G. (2010). Incidence and Reproduction Numbers of Pertussis: Estimates from Serological and Social Contact Data in Five European Countries. *PLOS Medicine*, 7(6), e1000291. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000291>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2001316/SUPPL_FILE/NEJMOA2001316_DISCLOSURES.PDF
- Liu, C., Wu, X., Niu, R., Wu, X., Fan, R., Liu, C., Wu, X., Wu, X., Niu, R., & Fan, R. (2020). A new SAIR model on complex networks for analysing the 2019

- novel coronavirus (COVID-19). *101*, 1777–1787.
<https://doi.org/10.1007/s11071-020-05704-5>
- Lymperopoulos, I. N. (2021). #stayhome to contain Covid-19: Neuro-SIR – Neurodynamical epidemic modeling of infection patterns in social networks. *Expert Systems with Applications*, *165*, 113970.
<https://doi.org/10.1016/J.ESWA.2020.113970>
- Moussaoui, A., & Hadi Zerga, E. (2019). Transmission dynamics of COVID-19 in Algeria: The impact of physical distancing and face masks.
<https://doi.org/10.3934/publichealth.2020063>
- Nakamura, G., Grammaticos, B., & Badoual, M. (2021). Vaccination strategies for a seasonal epidemic: a simple SIR model. *Open Communications in Nonlinear Mathematical Physics, Volume 1*. <https://doi.org/10.46298/ocnmp.7463>
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery* *2018 17:4*, *17*(4), 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Pardi, N., Hogan, M. J., & Weissman, D. (2020). Recent advances in mRNA vaccine technology. *Current Opinion in Immunology*, *65*, 14–20.
<https://doi.org/10.1016/J.COI.2020.01.008>
- Pongsumpun, P., & Tang, I. M. (2003). Transmission of dengue hemorrhagic fever in an age structured population. *Mathematical and Computer Modelling*, *37*(9–10), 949–961. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00111-0](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00111-0)
- Riedel, S. (2017). Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. *18*(1), 21–25. <https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>
- Shim, E., & Galvani, A. P. (2012). Distinguishing vaccine efficacy and effectiveness. *Vaccine*, *30*(47), 6700–6705.
<https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2012.08.045>
- Ramsay M. A. (2006). John Snow, MD: anaesthetist to the Queen of England and pioneer epidemiologist. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, *19*(1), 24–28. <https://doi.org/10.1080/08998280.2006.11928120>
- Theis, F. J., Ugelvig, L. v., Marr, C., & Cremer, S. (2015). Opposing effects of allogrooming on disease transmission in ant societies. *Philosophical*

Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 370(1669).
<https://doi.org/10.1098/RSTB.2014.0108>

Tian, L., Li, X., Qi, F., Tang, Q.-Y., Tang, V., Liu, J., Li, Z., Cheng, X., Li, X., Shi, Y., Liu, H., & Tang, L.-H. (2020). Calibrated Intervention and Containment of the COVID-19 Pandemic.
<https://doi.org/https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.07353>

Townsend, J. P., Hassler, H. B., Wang, Z., Miura, S., Singh, J., Kumar, S., Ruddle, N. H., Galvani, A. P., & Dornburg, A. (2021). The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. *The Lancet Microbe*, 2(12), e666–e675. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00219-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00219-6)

Zhang, J.-Z., Jin, Z., Liu, Q.-X., & Zhang, Z.-Y. (2008). Analysis of a Delayed SIR Model with Nonlinear Incidence Rate. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 636153, 16. <https://doi.org/10.1155/2008/636153>

Zhang, K., Vilches, T. N., Tariq, M., Galvani, A. P., & Moghadas, S. M. (2020). The impact of mask-wearing and shelter-in-place on COVID-19 outbreaks in the United States. *International Journal of Infectious Diseases*, 101, 334–341. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.10.002>

Zhang, Y., Yu, X., Sun, H., Tick, G. R., Wei, W., & Jin, B. (2020). COVID-19 infection and recovery in various countries: Modeling the dynamics and evaluating the non-pharmaceutical mitigation scenarios. <http://arxiv.org/abs/2003.13901>