Populační biologie infekčních nemocí

1. Formulace SIR-modelu

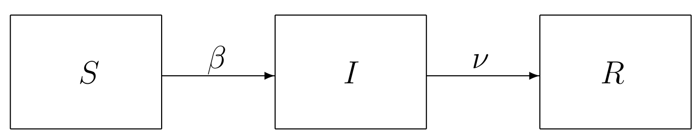
Předpokládejme, že celá populace – N se dělí na

- třídu náchylných jedinců (jedinci náchylní k získání nemoci) – S
- třídu infekčních jedinců (infekční jedinci schopní přenosu nemoci na náchylné jedince) – I
- třídu imunních jedinců (jedinci, kteří získali vůči nemoci imunitu, trvalou či dočasnou) – R

Pro celou populaci tedy platí $N = S + I + R$,
Předpokládejme dále:

- Epidemie je relativně krátká, neuvažujeme narození, úmrtí a migraci.
- Infekce není smrtelná.
- Získaná imunita je trvalá.
- Jedinci se v populaci potkávají náhodně se stejnou pravděpodobností.

Schéma modelu



1.1. Cíle modelu

Zajímá nás:

1. Kdy epidemie začne?
2. Jaká bude počáteční rychlost růstu epidemie?
3. Kolik jedinců bude nemocných na vrcholu epidemie?
4. Kolik jedinců celkem onemocní a kolik jich nemoci unikne?
5. Jak dlouho epidemie potrvá?

1.2. Hypotéza a matematický model

Zvolíme parametry SIR-modelu a jejich symboly.

Parametry SIR	Symbol
Celkový počet jedinců	N
Počet náchylných jedinců	S
Počet infekčních jedinců	I
Počet imunních jedinců	R
Počet kontaktů každého jedince za jednotku času	ϕ
Síla infekce	λ
Infekční poměr	$\frac{I}{N}$
Pravděpodobnost přenosu infekce při každém kontaktu	p
Průměrná délka infekční periody	$\frac{1}{\nu}$

Model můžeme formulovat třemi vztahy

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} &= -\text{ rychlost nových infekcí}\\ \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \text{rychlost nových infekcí } - \text{ rychlost uzdravení}\\ \frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} &= \text{rychlost uzdravení}\end{aligned}$$

Pro sílu infekce platí:

$$\lambda = \phi\, p\, \frac{I}{N} = \beta\, I\,,$$

kde jsme označili $\beta = \dfrac{\phi\, p}{N}$.
Platí tedy

$$\text{rychlost nových infekcí} = \lambda\, S = \beta\, I\, S\,.$$

Jedinci se uzdravují konstantní rychlostí

$$\text{rychlost uzdravení} = \nu\, I\,.$$

Konstantní rychlost uzdravování není moc reálná, ale pro mnoho modelových studií je dostačující.
Přepíšeme-li náš model do matematického modelu, dostáváme:

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} &= -\beta\, I\, S\\ \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \beta\, I\, S - \nu\, I\\ \frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} &= \nu\, I\,.\end{aligned} \tag{1}$$

2. Kvalitativní analýza SIR modelu

Protože $\dfrac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}(S+I+R) = 0$ platí, že $S+I+R$ je konstantní. Je splněný požadavek konstantní celkové populace a platí $R = N - I - S$. Stačí řešit jen soustavu dvou rovnic:

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} &= -\beta\, I\, S \\ \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \beta\, I\, S - \nu\, I \end{aligned} \tag{2}$$

2.1. Stacionární řešení

Soustava (2) má přímku rovnovážných stavů $q = \{[s, 0],\ s \geq 0\}$. Stacionární řešení tedy jsou

$$\begin{aligned} S(t) &= s\,,\ s \geq 0 \\ I(t) &= 0\,, \qquad\qquad \text{pro } t \geq 0\,. \end{aligned}$$

2.2. Stabilita stacionárních řešení

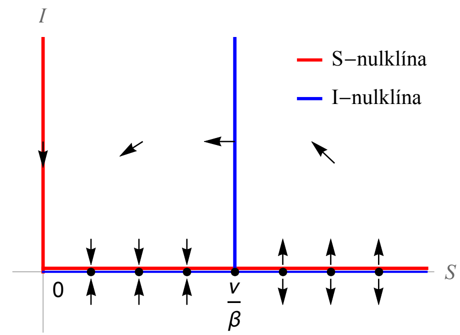
Jacobiho matice zobrazení $(-\beta\, I\, S, \beta\, I\, S - \nu\, I)$ má tvar

$$J(S, I) = \begin{bmatrix} -\beta\, I & -\beta\, S \\ \beta\, I & \beta\, S - \nu \end{bmatrix}.$$

Jacobiho matice v rovnovážném stavu $[s, 0]$ má tvar

$$J_0 = \begin{bmatrix} 0 & -\beta\, s \\ 0 & \beta\, s - \nu \end{bmatrix}.$$

Vlastní čísla J_0: $\lambda_1 = 0$ a $\lambda_2 = \beta\, s - \nu$. Rovnovážné stavy $[s, 0]$ nejsou hyperbolické. Stabilitu musíme určit pomocí vektorového pole a fázového portrétu. Vektorové pole je na následujícím obrázku



Polopřímka $q_1 = \{[s, 0],\ s < \frac{\nu}{\beta}\}$ je množina stabilních rovnovážných stavů. Polopřímka $q_2 = \{[s, 0],\ s \geq \frac{\nu}{\beta}\}$ je množina nestabilních rovnovážných stavů.

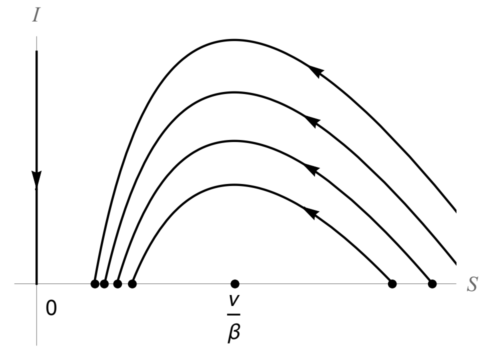
Soustava (2) má prvý integrál. K nakreslení fázového portrétu využijeme znalost prvého integrálu. Za předpokladu, že $S \neq \frac{\nu}{\beta}$, platí

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}I} &= \frac{-\beta\, S}{\beta\, S - \nu} \\ \int -\frac{\beta\, S - \nu}{\beta\, S} \mathrm{d}S &= \int \mathrm{d}I \\ -S + \frac{\nu}{\beta} \ln S &= I + k\,,\ \ k \in \mathbb{R} \text{ je konstanta}\,. \end{aligned}$$

Dostali jsme prvý integrál soustavy (2)

$$F[S, I] = -I - S + \frac{\nu}{\beta} \ln S\,. \tag{3}$$

Nakreslíme si fázový portrét soustavy.



Vypočteme konstantu z prvého integrálu:

$$k \;=\; F[S(0), I(0)] = -I(0) - S(0) + \frac{\nu}{\beta} \ln S(0)\,.$$

Použijeme-li navíc vztah $N = S + I + R$ dostáváme:

$$I(t) \;=\; I(0) + \frac{\nu}{\beta} \left(\ln S(t) - \ln S(0)\right) - S(t) + S(0) \tag{4}$$

a

$$R(t) \;=\; N - I(0) - S(0) - \frac{\nu}{\beta} \left(\ln S(t) - \ln S(0)\right)\,. \tag{5}$$

Infekce se bude šířit, jestliže $\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} > 0$, tj. musí platit $\frac{\beta\, S}{\nu} > 1$.
V čase $t \to t_0 = 0$ platí $S \to N$, $I \to 0$. Dosadíme-li tedy do vztahu $\frac{\beta\, S}{\nu} > 1$ v čase $t \to 0$ $S = N$ dostaneme $\frac{\beta}{\nu} N > 1$.
To je podmínka, aby infekce vůbec začala.

Označme

$$R_0 = \frac{\beta}{\nu} N = \frac{\phi\, p}{\nu}$$

reprodukční číslo. Je to důležitá veličina v epidemiologii. R_0 označuje průměrný počet sekundárních infekcí vzniklých tím, že se jeden infikovaný jedinec dostane do populace.
Nasledující tabulka udává hodnoty reprodukčního čísla pro některé infekce.

Infekční onemocnění	R_0
Vzteklina	2 - 3
Pravé neštovice	2.5 - 3
Chřipka	3 - 4
Dětská obrna	5
Zarděnky	6 - 7
Příušnice	12
Plané neštovice	10 - 12
Černý kašel	16 - 18
Spalničky	16 - 18
Malárie	100

Epidemie tedy začne, jestliže $R_0 > 1$. Počet infekčních jedinců zpočátku roste a nakonec klesne k nule.

Jaká bude počáteční rychlost růstu epidemie? Protože $\beta = \nu \frac{R_0}{N}$, dostáváme

$$\left.\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t}\right|_{t=0} = \nu\, I \left.\left(R_0 \frac{S}{N} - 1 \right)\right|_{t=0} \doteq \nu\, I(0)\, (R_0 - 1)\,.$$

Kolik jedinců bude nemocných na vrcholu epidemie?

Hledáme extrém funkce $I(t)$, extrém nastane pro $t = t_*$.
V čase t_* platí

$$\left.\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t}\right|_{t=t^*} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad S^* = S(t^*) = \frac{\nu}{\beta} = \frac{N}{R_0}\,.$$

Dosadíme-li do vztahu (4) dostaneme

$$I_{\max} = I(t^*) = N - \frac{N}{R_0}(1 + \ln R_0).$$

Kolik jedinců celkem onemocní a kolik jich nemoci unikne?

Označme t_1 čas, kdy epidemie skončí, t.j. $I(t_1) = 0$. Označíme-li $S_1 = S(t_1)$ počet jedinců, kteří neonemocněli v čase t_1 a nemocné jedince $I_1 = I(t_1)$, platí

$$I_1 = 0 \quad \Leftrightarrow \quad 0 = N + \frac{\nu}{\beta}\ln\frac{S_1}{N} - S_1.$$

Z předchozí rovnice vypočteme S_1, což je celkový počet jedinců, které nemoci unikli. Celkem onemocní $N - S_1$ jedinců. Epidemie skončí v čase t_1 a nejvíce nemocných bude v čase t^*.

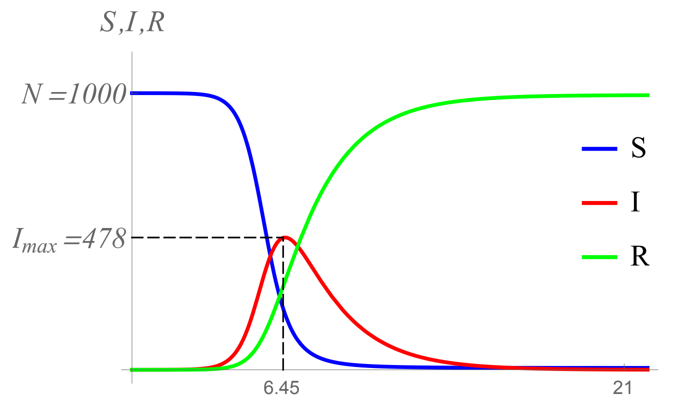
Počáteční podmínky na začátku epidemie (aby se epidemie rozběhla) budou:

$$I(0) = \varepsilon, \quad R(0) = 0, \quad S(0) = N - I(0) - R(0) = N - \varepsilon,$$

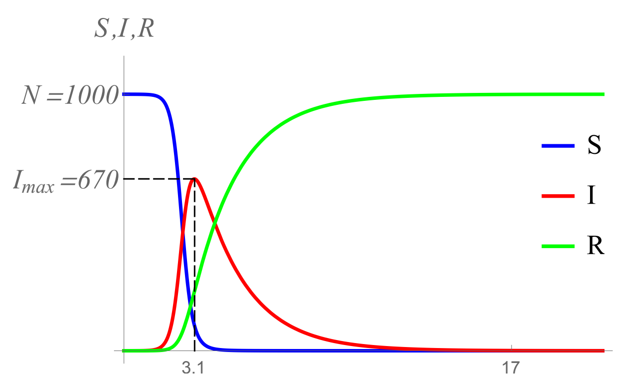
kde ε je malé číslo.

Vyšší R_0 vede k rychlejšímu nástupu epidemie, většímu počtu infikovaných a ke kratší epidemii (viz obrázky na následující straně).

Na následujícím obrázku jsou grafy jednotlivých profilů S, I, R pro hodnoty parametrů a počáteční podmínky:
$N = 1000,\ \beta = 0.0025,\ \nu = 0.5\,,\ S(0) = N - 0.01,\ I(0) = 0.01,\ R(0) = 0\,.$
Důležité hodnoty jsou: $R_0 = 5,\ I_{\max} = 478,\ S_1 = 65,\ t^* \doteq 6.45,\ t_1 \doteq 21\,.$



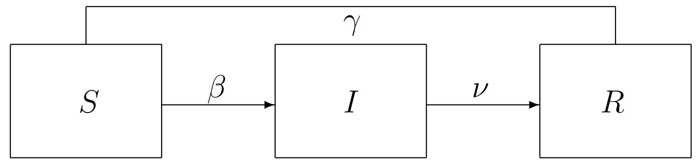
Grafy jednotlivých profilů pro $R_0 = 10$ a $N = 1000,\ \beta = 0.005,\ \nu = 0.5\,,\ S(0) = N - 0.01,\ I(0) = 0.01,\ R(0) = 0\,.$



3. Formulace $SIRS$-modelu

Můžeme sestrojit poněkud obecnější model. Uvažujeme, že imunní jedinci mohou ztratit imunitu přímo úměrně s mírou úměrnosti γ.

Schéma modelu



Dostáváme matematický model

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} &= -\beta\, I\, S \;+\; \gamma\, R\\ \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \beta\, I\, S \;-\; \nu\, I\\ \frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} &= \nu\, I \;-\; \gamma\, R\,.\end{aligned} \tag{6}$$

4. Kvalitativní analýza $SIRS$ modelu

Opět platí $N = S + I + R$, tj. $R = N - I - S$ můžeme vyšetřovat model

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} &= -\beta\, I\, S \;+\; \gamma\,(N \;-\; I \;-\; S)\\[1em] \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \beta\, I\, S \;-\; \nu\, I.\end{aligned} \tag{7}$$

Pro profil $R(t)$ platí lineární rovnice prvého řádu. Budeme-li známe profil $I(t)$, můžeme profil $R(t)$ vypočítat

$$R(t) \;=\; \mathrm{e}^{-\gamma\, t}(R(0) + \nu \int_0^t I(z)\, \mathrm{e}^{\gamma\, z}\, \mathrm{d}z).$$

4.1. Stacionární řešení

Soustava (7) má rovnovážné stavy $Q_1 = [N, 0]$ a $Q_2 = [\frac{\nu}{\beta}, \gamma \frac{\beta\, N - \nu}{\beta(\nu+\gamma)}]$. Stacionární řešení tedy jsou

$$\begin{aligned} S_1(t) &= N\,, \\ I_1(t) &= 0\,, \qquad\qquad \text{pro } t \geq 0\,, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} S_2(t) &= \frac{\nu}{\beta}\,, \\ I_2(t) &= \gamma \frac{\beta\, N - \nu}{\beta(\nu + \gamma)}\,, \qquad\qquad \text{pro } t \geq 0\,. \end{aligned}$$

4.2. Stabilita stacionárních řešení

Jakoboho matice obecně je

$$J_{S,I} \;=\; \begin{bmatrix} -(\beta\, I \;+\; \gamma) & -(\beta\, S \;+\; \gamma) \\ \beta\, I & \beta\, S - \nu \end{bmatrix}.$$

Jacobiho matice v rovnovážném stavu $[N, 0]$ má tvar

$$J_1 \;=\; \begin{bmatrix} -\gamma & -(\beta\, N \;+\; \gamma) \\ 0 & \beta\, N - \nu \end{bmatrix}.$$

Vlastní čísla matice J_1 jsou: $\lambda_1 = -\gamma$ a $\lambda_2 = \beta N - \nu$. Rovnovážný stav $Q_1 = [N, 0]$ je nestabilní (sedlo) jestliže $N > \frac{\nu}{\beta}$. Pro $N < \frac{\nu}{\beta}$ je rovnovážný stav Q_1 stabilní uzel, ale v tomto případě neexistuje rovnovážný stav Q_2, takže z epidemiologického hlediska to je nezajímavý případ.

Jacobiho matice v rovnovážném stavu $[\frac{\nu}{\beta}, \gamma\frac{\beta N - \nu}{\beta(\nu+\gamma)}]$ má tvar

$$J_2 = \begin{bmatrix} -\dfrac{\gamma(N\beta+\gamma)}{\gamma+\nu} & -\gamma-\nu \\ \dfrac{\gamma(N\beta-\nu)}{\gamma+\nu} & 0 \end{bmatrix}.$$

Pro matici J_2 dostáváme charakteristickou rovnici

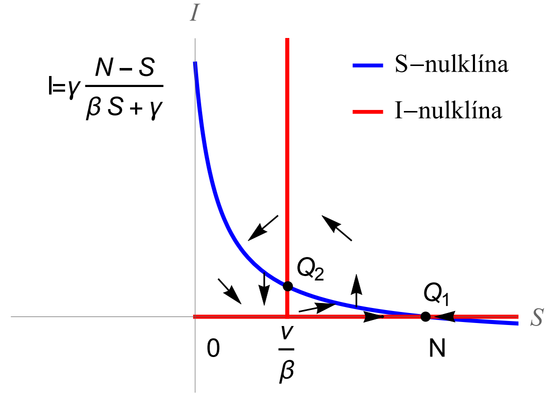
$$(\gamma+\nu)\lambda^2 + \gamma(N\beta+\gamma)\lambda + \gamma(\gamma+\nu)(N\beta-\nu) = 0\,.$$

Vlastní čísla matice J_2 jsou:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \frac{-\gamma(N\beta+\gamma) + \sqrt{\gamma^2(N\beta+\gamma)^2 - 4\gamma(\gamma+\nu)^2(\beta N-\nu)}}{2(\gamma+\nu)} \\ \lambda_2 &= \frac{-\gamma(N\beta+\gamma) - \sqrt{\gamma^2(N\beta+\gamma)^2 - 4\gamma(\gamma+\nu)^2(\beta N-\nu)}}{2(\gamma+\nu)}. \end{aligned}$$

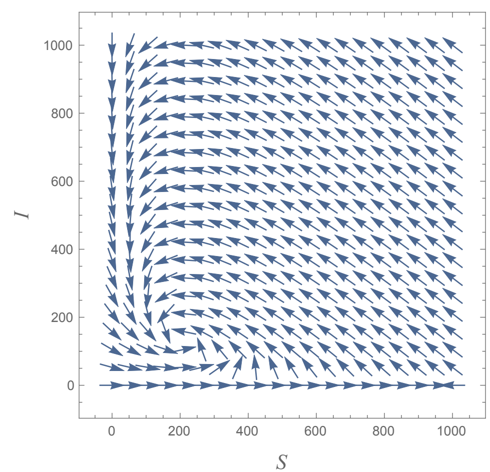
Rovnovážný stav $[\frac{\nu}{\beta}, \gamma\frac{\beta N - \nu}{\beta(\nu+\gamma)}]$ je buď stabilní uzel, je-li diskriminant≥ 0, nebo stabilní ohnisko, je-li diskriminant< 0 (opět za předpokladu $N > \frac{\nu}{\beta}$).

Zobrazíme si schematické vektorové pole

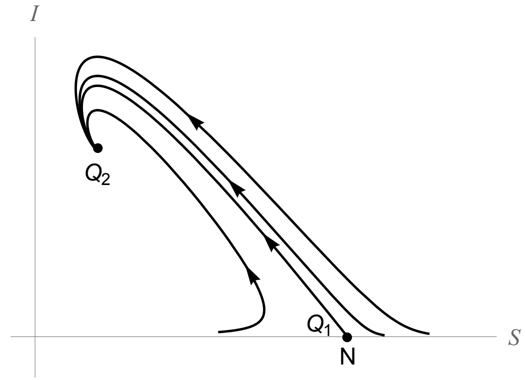


a vektorové pole vytvořené na počítači pro parametry

$$N = 1000,\ \beta = 0.0025,\ \nu = 0.5,\ \gamma = 0.1,\ S(0) = N - 0.01,\ I(0) = 0.01,\ R(0) = 0$$



Fázový portrét je zobrazen na následujícím obrázcku

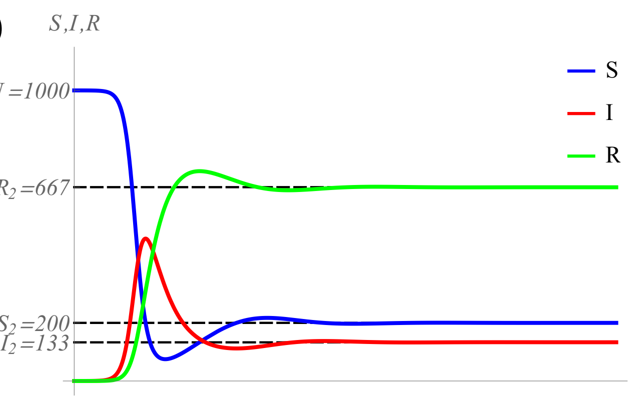


Na následujících obrázcích jsou grafy jednotlivých profilů S, I, R pro hodnoty parametrů a počáteční podmínky

$$N = 1000,\ \beta = 0.0025,\ \nu = 0.5,\ S(0) = N - 0.01,\ I(0) = 0.01,\ R(0) = 0$$

a pro různé hodnoty parametru γ, a) $\gamma = 0.1$, $Q_2 = (S_2, I_2, R_2)$ b) $\gamma = 0.5$, $Q_2 = (S_1, I_1, R_1)$.

a)



b)