

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



SIR MODEL S UBÚDANÍM IMUNITY

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

SIR MODELY S UBÚDANÍM IMUNITY

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
Študijný odbor: 1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: Mgr. Soňa Kilianová, PhD.



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Ján Gašper
Študijný program: ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
(Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: SIR modely s ubúdaním imunity
SIR models with waning immunity

Anotácia: SIR modely slúžia na modelovanie šírenia infekčných ochorení v populácii. Základný SIR model sa venuje homogénnej populácii, pričom ju rozdeľuje na skupinu vnímavých, infekčných a odolných jedincov vzhľadom na dané ochorenie. SIR modely je možné rozširovať rôznymi spôsobmi, napríklad o regionálnu či vekovú štruktúru, vakcináciu, povahu rôznych parametrov vzhľadom na ich konštantnosť alebo náhodnosť. V tejto práci sa budeme venovať modelom, ktoré namiesto predpokladu doživotnej imunity pripúšťajú ubúdanie imunity po jej nadobudnutí či už vakcináciou alebo prirodzeným prekonaním ochorenia.

Vedúci: Mgr. Soňa Kilianová, PhD.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Marek Fila, DrSc.
Dátum zadania: 09.01.2019

Dátum schválenia: 09.01.2019

prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Pod'akovanie Týmto sa chcem pod'akovať všetkým, ktorí svojou odbornou činnosťou prispeli k vzniku tejto práce. Veľká vďaka patrí mojej školiteľke, Mgr. Soni Kilianovej, PhD. za samotný nápad venovať sa epidemiologickým modelom s ubúdaním imunity, ako aj za metodické usmernenia a upozornenia na obsahové a formálne nedostatky tejto práce. Ďakujem takiež mojim rodičom a súrodencom za ich ohľaduplný prístup počas písania tejto práce.

Abstrakt

GAŠPER, Ján: SIR modely s ubúdaním imunity [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; vedúca práce: Mgr. Soňa Kilianová, PhD., Bratislava 2020, 57 strán.

V tejto práci sa budeme zaoberať epidemiologickými modelmi s ubúdaním imunity s rozšírenými predpokladmi o dĺžke trvania imunity. Doteraz používaný predpoklad exponenciálneho rozdelenia dĺžky trvania imunity po vyzdravení, resp. zaočkovaní nahradíme vlastnými rozdeleniami. Odvodíme rovnice popisujúce tieto deje a nájdeme ich numerické riešenie. Na záver porovnáme výsledky nášho modelu s výsledkami z doterajších modelov a ukážeme že frekvencia epidemiologických udalostí závisí od štatistického rozdelenia dĺžky trvania imunity.

Kľúčové slová: SIR modely, SIRS model, Ubúdanie imunity, Integrálno-diferenciálne rovnice, Eulerova metóda, Metóda prediktor-korektor

Abstract

GAŠPER Ján: SIR models with immunity waning [Master Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: Mgr. Soňa Kilianová, PhD., Bratislava, 2020, 57 pages.

In this work epidemiological models with broader assumptions on immunity waning will be discussed. Heretofore used assumption of exponential distribution of immunity duration after recovery/vaccination will be replaced by general distribution. We will derive equations describing these processes, solve it numerically and compare our results with results from previously known models. We will show that frequency of epidemiological events depends on statistical distribution of immunity duration.

Keywords: SIR models, SIRS model, Immunity waning, Integral-differential equations, Euler method, Adams-Bashforth method, Predictor–corrector method

Obsah

1	Úvod	9
2	Známe modely	10
2.1	Základný SIR model	10
2.2	SIR model s populačnou dynamikou a očkovaním	11
2.3	SIRS model	13
3	Nový model	15
3.1	Ubúdanie imunity	15
3.2	Rovnica pre infekčných	18
3.2.1	Reprodukčné číslo	19
3.3	Rovnica pre vyliečených	21
3.3.1	Predpoklady	21
3.3.2	Odvodenie parciálnej diferenciálnej rovnice pre vyliečených	22
3.3.3	Overenie rovnice	23
3.4	Rovnica pre vakcinovaných	24
3.5	Rovnica pre vnímavých	24
3.5.1	Strata imunity vyliečených	25
3.5.2	Strata imunity vakcinovaných	27
3.5.3	Diferenciálna rovnica pre vnímavých	28
3.6	Celý model	29
3.6.1	Diskrétna verzia modelu	29
3.6.2	Spojité verzia modelu	30
4	Zjednodušenie modelu	31
4.1	Rovnica pre vyliečených	31
4.2	Rovnica pre vakcinovaných	31
4.3	Rovnica pre vnímavých	32
4.4	Celý zjednodušený model	32
4.4.1	Diskrétna verzia modelu	32
4.4.2	Spojité verzia modelu	33

5	Porovnanie nového modelu a SEIR modelu	34
6	Numerické metódy	37
6.1	Diskrétny model	37
6.2	Zjednodušený diskrétny model	38
6.3	Zjednodušený spojitý model	39
6.3.1	Nahradenie rovníc	39
6.3.2	Schéma prediktor-korektor	42
6.3.3	Simsonovo pravidlo	43
6.3.4	Interpolácia	44
7	Numerické výsledky	45
7.1	Parametre a počiatočné podmienky	45
7.2	Výsledky nového modelu	46
7.3	Porovnanie zjednodušeného a pôvodného modelu	49
7.4	Porovnanie zjednodušeného modelu a SIRS modelu	50
7.5	Porovnanie spojitého zjednodušeného modelu s exponenciálnou krivkou ubúdania imunity a SIRS modelu	52
8	Záver	54
	Zoznam použitej literatúry	56

1 Úvod

V tejto práci [najprv](#) predstavíme niekoľko známych epidemiologických modelov z triedy SIR [a potom navrhujeme nový model](#). Tieto modely sú založené na rozdelení populácie na tých, ktorí sa môžu nakaziť, potom tých, ktorí sú nakazení a napokon tých, ktorí majú imunitu a nakaziť sa nemôžu. Z triedy SIR modelov vychádza veľké množstvo epidemiologických modelov, medzi ktoré patria SI, SIS, SIRS, SEIR, SEIRS a ďalšie. V slovenskom jazyku vyšla publikácia [8], ktorá prehľadným spôsobom vysvetľuje rôzne epidemiologické modely. Niektoré infekčné choroby, ako napríklad osýpky, neposkytujú po zaočkovaní doživotnú imunitu, ako ukazuje článok [4] na príklade dlhodobých pozorovaní. Preto sa budeme venovať SIRS modelu, ktorý zahŕňa predpoklad ubúdania imunity.

Niektoré články, ako napríklad [3], používajú tento model a skúmajú jeho citlivosť na čoraz dlhšiu očakávanú dobu dožitia. Nakata et al. v článku [15] skúma stabilitu riešení SIRS modelu. Rouder et al. v článku [16] používajú vekovo heterogénny SIRS model, aby optimalizovali plán očkovaní. Woolhouse et al. modeluje hladinu protilátok v krvi jedníc pomocou lognormálneho rozdelenia, ktorého stredná hodnota časom klesá [19]. Z tohto prístupu neskôr vychádza aj Mossong et al [14] alebo Zibolenová et al. v článku [20], kde sú prezentované konkrétne parametre lognormálneho rozdelenia pre prípad Slovenska.

Pri budovaní nového modelu budeme vychádzať z [19, 14, 20], z ktorých prevezmeme predpoklad o spôsobe postupnej straty imunity podľa lognormálneho rozdelenia. Odvodíme sústavu dvoch obyčajných diferenciálnych rovníc, dvoch parciálnych diferenciálnych rovníc a jednej explicitnej rovnice, ktorá popisuje šírenie choroby s predpokladom straty imunity. Túto sústavu potom zjednodušíme na dve explicitné rovnice, jednu obyčajnú diferenciálnu rovnicu a jednu integrálnu rovnicu. Predstavíme metódy jej riešenia a porovnáme výsledky nového modelu s výsledkami SIRS modelu. Ukážeme, že SIRS model predpokladá iný spôsob ubúdania imunity a v porovnaní s novým modelom predikuje častejší návrat infekčného ochorenia.

Navrhovaný model publikoval autor tejto diplomovej práce ako spoluautor v článku *Mathematical Modeling of an SIR-based infectious disease model with vaccination and waning immunity*, ktorý vyšiel v októbri 2019 v časopise Journal of Computational Science.

2 Známe modely

V tejto kapitole predstavíme niektoré SIR modely používané v epidemiológii, ako aj predpoklady, z ktorých vychádzajú.

Základnou myšlienkou SIR modelov je rozdelenie homogénnej populácie do troch skupín: *vnímaví* (Susceptible), *infikovaní* (Infected) a *vyliečení*, resp. *zotavení* (Recovered).¹ Medzi skupinami panuje takáto dynamika: vnímaví sa môžu nakaziť pri stretnutí s infekčnými jedincami. Infekční jedinci sa postupom času vyliečia a získajú imunitu.

Myšlienka použiť matematiku v epidemiológii vznikla už v roku 1926, keď sa v publikácii [13] použili matematické modely na predpovedanie počtu nakazených domácností a pohybu nákazy. Už v tomto diele McKendrick spolupracoval s Kermackom, s ktorým v roku 1927 prvýkrát sformulovali rovnice SIR modelu v práci [10], kde ich možno nájsť ako systém (29).²

Počty vnímavých, infekčných a zotavených jedincov v čase t budeme označovať $S(t), I(t), R(t)$. Navyše vytvoríme označenie pre celkovú populáciu $N(t) := S(t) + I(t) + R(t)$.

V našom značení budeme používať nasledujúce značenie:

β : sila infekcie

γ : rýchlosť zotavenia

μ : intenzita pôrodnosti

ν : intenzita úmrtnosti

x : pravdepodobnosť zaočkovania

θ : intenzita straty imunity

2.1 Základný SIR model

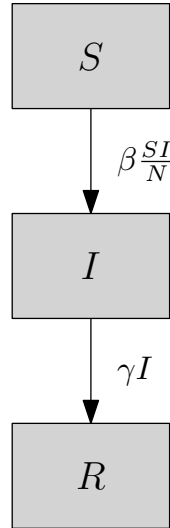
Prechodom budeme rozumieť zmenu stavu jedinca, napríklad nakazenie jedinca spôsobí jeho zmenu z vnímavého na infekčného: $S \rightarrow I$. Dvoma kľúčovými prechodmi pri všetkých SIR modeloch sú:

¹Vo väčšine slovenskej literatúry sa prekladá ako *odolní*. V tejto práci však budeme neskôr rozlišovať jedincov odolných voči chorobe z dôvodu očkovania a odolných z dôvodu prirodzenej imunity v dôsledku zotavenia sa z choroby. Vzhľadom na toto upravíme aj preklady.

²Ak v uvedenom modeli preškálujeme parameter $\kappa \rightarrow \beta/N$, dostaneme SIR model v tvare (1) - (4)

- nakazenie sa vnímavého jedinca od infekčného ($S + I \rightarrow 2S$)
- vyliečenie infekčného jedinca a nadobudnutie imunity ($I \rightarrow R$)

Základný SIR model používa iba dva základné prechody – nakazenie sa vnímavého jedinca od infekčného a zotavenie z choroby. Schéma modelu je znázornená na obrázku 1.



Obr. 1: Schéma základného SIR modelu

Sústava diferenciálnych rovníc, ktorá popisuje tento model má tvar:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} \quad (1)$$

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

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t) \quad (3)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = 0 \quad (4)$$

Posledná rovnica je jednoduchým súčtom predošlých. Podrobné odvodenie základného SIR modelu, môže čitateľ nájsť napríklad v [2, 18]. V publikácii [8] sú odvodené aj ďalšie epidemiologické modely.

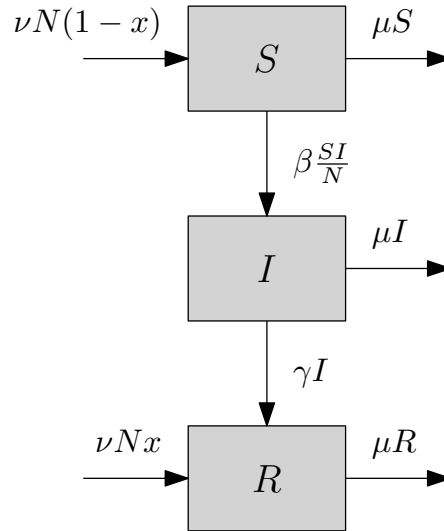
2.2 SIR model s populačnou dynamikou a očkovaním

Ak rozšírime model o predpoklad umierania a rodenia nových jedincov, dostávame modifikáciu základného SIR modelu. Ak pridáme prechody zodpovedajúce narodeniu, očkovaniu

a úmrtiu, dostávame

- nakazenie sa vnímavého jedinca od infekčného ($S + I \rightarrow 2S$)
- vyliečenie infekčného jedinca a nadobudnutie imunity ($I \rightarrow R$)
- narodenie jedinca bez úspešného očkovania³ ($\emptyset \rightarrow S$)
- narodenie jedinca a následné úspešné zaočkovanie ($\emptyset \rightarrow R$)
- úmrtie jedinca ($S, I, R \rightarrow \emptyset$)

Znak $\emptyset$ značí, že jedinec sa v danej populácii nenachádza. Grafickú schému tohto modelu možno nájsť na obrázku 2.



Obr. 2: Schéma SIR modelu

Základný SIR model s populačnou dynamikou a so zahrnutím očkovania je popísaný sústavou štyroch diferenciálnych rovníc, pričom posledná je jednoduchým súčtom troch predchádzajúcich [8].

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} + \nu N(t)(1-x) - \mu S(t) \quad (5)$$

³Niekedy sa stane, že hoci je jedinec vakcinovaný, nenadobudne imunitu. Tomuto javu hovoríme *primárne zlyhanie vakcíny* (angl. *primary vaccine failure*).

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \mu I(t) - \gamma I(t) \quad (6)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t) + \nu N(t)x \quad (7)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \nu N(t) - \mu N(t). \quad (8)$$

Medzi základné predpoklady modelu patrí, že dĺžka choroby má exponenciálne rozdelenie so stredou hodnotou $1/\gamma$, populácia je homogénna, ľudia sa rodia a umierajú rovnomerne a že počty jedincov v jednotlivých kompartmentoch sú dostatočne veľké na to, aby sa epidemiologické scenáre dali modelovať pomocou diferenciálnych rovníc.

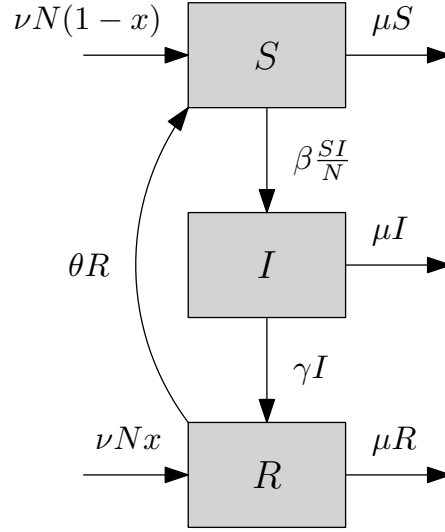
Niektoré jednoduchšie verzie SIR modelu neuvažujú očkovanie. V modeli (5) - (8) sa to dá dosiahnuť tak, že zvolíme parameter očkovania x rovný nule. Taktiež existujú modely bez populačnej dynamiky, čiže bez narodenia a umierania. Pokiaľ v modeli (5) - (8) zvolíme mieru pôrodnosti ν aj mieru úmrtnosti μ rovné nule, dostávame modely bez populačnej dynamiky [5].

Dodajme ešte, že v epidemiológii sa štandardne uvažuje konštantná populácia, čo možno zabezpečiť podmienkou $\mu \equiv \nu$. Tento predpoklad je štandardnou súčasťou krátkodobých epidemiologických predikcií [11]. Aby sme však zabezpečili všeobecnosť modelu, budeme intenzitu pôrodnosti a úmrtnosti uvádzať oddelene.

2.3 SIRS model

Tento model rozširuje základný SIR model o predpoklad straty imunity.⁴ Prechody v SIRS modeli budú zhodné s predošlým modelom, avšak pridáme možnosť, že sa odolní jedinci stanú vnímavými: $R \rightarrow S$. Schému SIRS modelu možno nájsť na obrázku 3.

⁴Strata imunity po úspešnom zaočikovaní sa hovorí *sekundárne zlyhanie vakcíny* (angl. *secondary vaccine failure*). V prípade, že takéto zlyhanie nastáva, je potrebné namiesto SIR modelu použiť SIRS model. V prípade osýpok sa ukazuje, že k strate imunity dochádza [4].



Obr. 3: Schéma SIRS modelu. Oproti SIR modelu na obrázku 2 je tu znázornený prechod $R \rightarrow S$, čiže vylicený jedinec sa stane opäť vnímavým v dôsledku straty imunity.

Predpokladajme, že dĺžka trvania imunity má exponenciálne rozdelenie so strednou hodnotou $1/\theta$. K rovniciam (5) a (7) potom pribudne člen $\pm\theta R(t)$, zodpovedajúci prechodu $R \rightarrow S$ v dôsledku straty imunity [5]:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} + \nu N(t)(1-x) - \mu S(t) + \theta R(t) \quad (9)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \mu I(t) - \gamma I(t) \quad (10)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t) + \nu N(t)x - \theta R(t) \quad (11)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \nu N(t) - \mu N(t). \quad (12)$$

Opäť platí, že v krátkodobých predikciách môžeme považovať mieru pôrodnosti a úmrtnosti za rovnakú: $\nu \equiv \mu$, čím sa dosiahne nemenná veľkosť populácie. Dodajme, že ak zvolíme parameter $\theta = 0$, dostaneme SIR model.⁵

⁵Dá sa ukázať, že pre parameter $\theta \rightarrow 0^+$ sa SIRS model správa asymptoticky ako SIR model.

3 Nový model

Nevýhodou SIRS modelu je predpoklad exponenciálneho rozdelenia dĺžky trvania imunity. V našom prístupe budeme vychádzať z článku [20], ktorý predpokladá normálne rozdelenie dĺžky trvania imunity.

Okrem troch zaužívaných kompartmentov S, I, R zavedme ešte nový kompartment *vakcinovaných* V . V tomto kompartmente budú jedinci, ktorí nadobudli imunitu z dôvodu očkovania pri narodení. Opúšťať ho budú buď z dôvodu straty imunity, alebo úmrtia. Náš model bude používať tieto prechody:

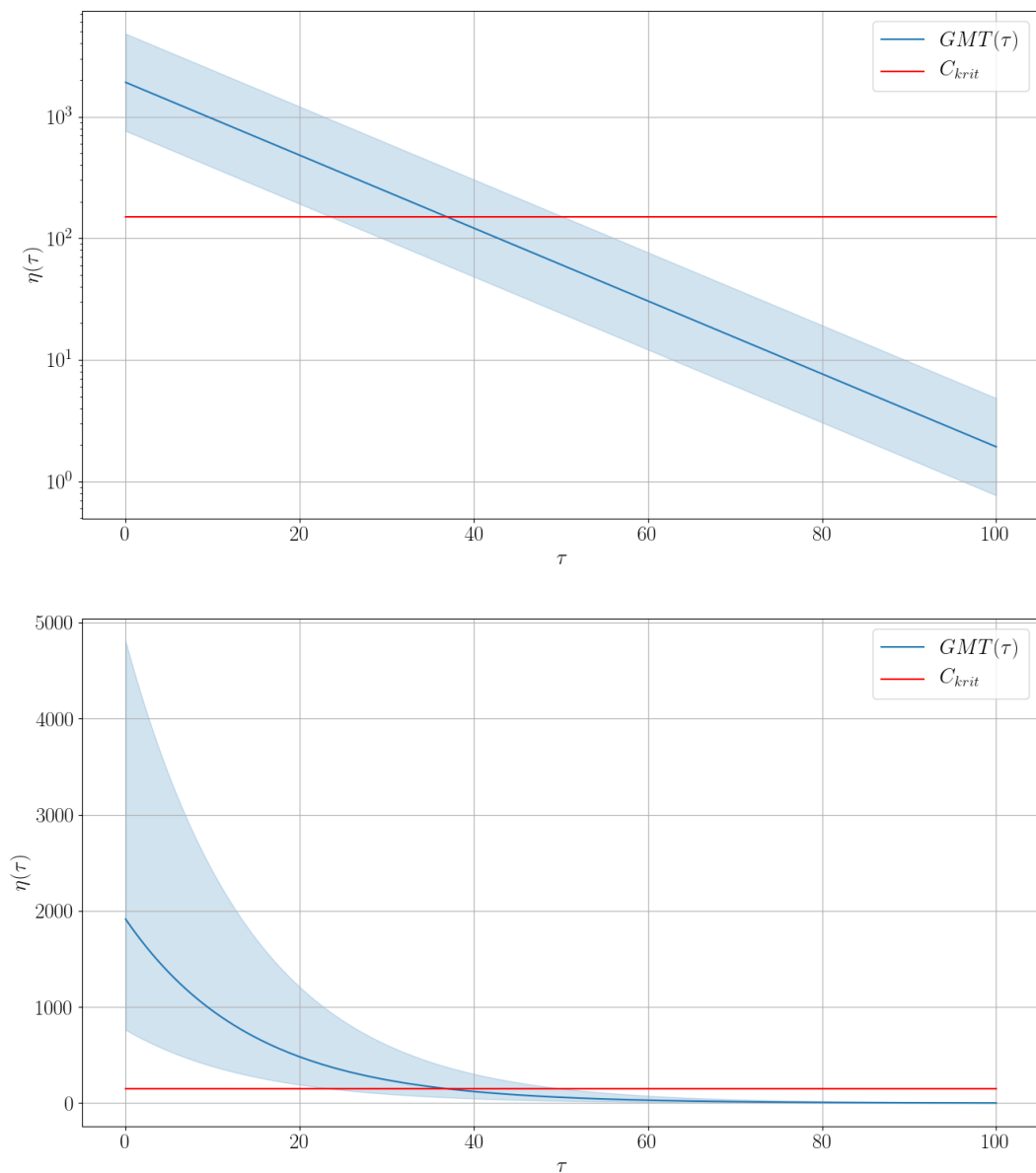
- narodenie jedinca bez úspešného očkovania ($\emptyset \rightarrow S$)
- narodenie jedinca a následné úspešné zaočkovanie ($\emptyset \rightarrow V$)
- nakazenie sa vnímavého jedinca od infekčného ($S + I \rightarrow 2I$)
- vyliečenie infekčného jedinca a získanie imunity ($I \rightarrow R$)
- vyliečenie infekčného jedinca bez získania imunity ($I \rightarrow S$)
- strata imunity ($R, V \rightarrow S$)
- úmrtie jedinca ($S, I, R, V \rightarrow \emptyset$)

3.1 Ubúdanie imunity

Predpoklady o rozdelení imunity budeme čerpať z [12, 14, 20]. Imunita jedinca bude určená koncentráciou protilátok v krvi η : pokiaľ bude koncentrácia väčšia ako istá kritická hodnota C_{krit} , jedinca budeme považovať za imúnneho (bude v kompartmente vyliečených R alebo vakcinovaných V); v opačnom prípade za vnímavého. Označme $GMT(\tau) := GMT_0 \exp(-w\tau)$ geometrický priemer koncentrácie protilátok v krvi u jedincov, ktorí boli vyliečení, resp. vakcinovaní pred časom τ . Koncentrácia protilátok v tele je najvyššia hneď po vyliečení/vakcinácii. Priemerná hodnota hladiny protilátok začína na hodnote GMT_0 a potom klesá exponenciálne. Parameter w označuje rýchlosť ubúdania imunity. Ďalej predpokladajme, že $\eta(\tau)$, teda koncentrácia protilátok v čase τ od posledného vyliečenia, resp. vakcinácie, je náhodná premenná s lognormálnym rozdelením:

$$\ln \eta(\tau) \sim \mathcal{N}(\ln(GMT_0) - w\tau, \sigma^2),$$

kde σ^2 je disperzia. Budeme používať hodnoty parametrov $GMT_0 = 1914$, $w = 0.069$, $\sigma = 0.92$, $C_{krit} = 150$ z článku [20]. Grafické znázornenie rozdelenia hladiny protilátok možno nájsť na obrázku 4.



Obr. 4: Hladina protilátok v krvi. Okrem geometrického priemeru hladiny protilátok v čase τ , $GMT(\tau)$ je znázornený pás, v ktorom sa nachádza 68% jedincov. Červenou kritická hodnota protilátok. Časová premenná τ je meraná v rokoch a premenná η má jednotky mIU/ml. Horný obrázok má logaritmickú škálu, dolný obrázok lineárnu.

Pre praktické výpočty bude výhodné poznať normovanú premennú η tak, aby mala

nulovú strednú hodnotu a jednotkovú disperziu:

$$\frac{\ln \eta - \ln(GMT_0) + w\tau}{\sigma} \sim \mathcal{N}(0, 1).$$

Pre kladný čas τ od posledného vyliečenia, resp. vakcinácie, bude pre pravdepodobnosť straty imunity platiť:

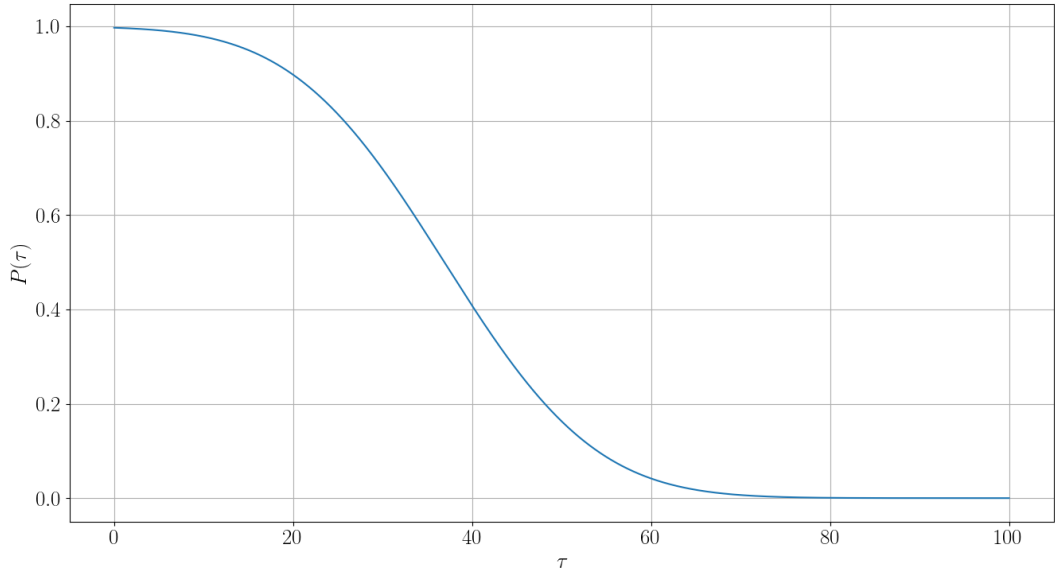
$$\begin{aligned} \Pr(\eta(\tau) < C_{krit}) &= \Pr(\ln \eta(\tau) < \ln C_{krit}) \\ &= \Pr\left(\frac{\ln \eta - \ln(GMT_0) + w\tau}{\sigma} < \frac{\ln C_{krit} - \ln(GMT_0) + w\tau}{\sigma}\right) \\ &= \Phi\left(\frac{\ln C_{krit} - \ln(GMT_0) + w\tau}{\sigma}\right) \\ &= \Phi\left(\frac{\ln(C_{krit}/GMT_0) + w\tau}{\sigma}\right), \end{aligned}$$

kde Φ je distribučná funkcia normálneho rozdelenia s nulovou strednou hodnotou a jednotkovou disperziou.

Označme $P(\tau)$ doplnkovú pravdepodobnosť, teda pravdepodobnosť, že jedinec nestratí imunitu za čas menší ako τ :

$$\begin{aligned} P(\tau) &= 1 - \Phi\left(\frac{\ln(C_{krit}/GMT_0) + w\tau}{\sigma}\right) \\ &= \Phi\left(\frac{\ln(GMT_0/C_{krit}) - w\tau}{\sigma}\right), \end{aligned} \tag{13}$$

čo platí pre $\tau > 0$. Grafické znázornenie funkcie P možno nájsť na obrázku 5.



Obr. 5: Pravdepodobnosť udržania imunity podľa času od vyliečenia, resp. vakcinácie. Premenná τ sa meria v rokoch.

Dôsledkom uvedených predpokladov je aj to, že niektorí jedinci Po vyliečení nena-
dobudnú imunitu. Vyčíslením funkcie $P(\tau)$ v čase $\tau = 0$ dostaneme pravdepodobnosť
 $\Phi\left(\frac{\ln(C_{krit}/GMT_0)}{\sigma}\right) \doteq 0,00282 > 0$, teda približne 0,282% vyliečených jedincov nebude mať
v okamihu vyliečenia dostatočnú hladinu protilátok na to, aby sme ich považovali za
imúnnych. Z tohto dôvodu uvažujme prechod $I \rightarrow S$ s intenzitou $\gamma(1 - P(0))$, čo sú jedinci,
ktorí sa síce vyliečia, ale imunitu nenadobudnú.

Pre tých, ktorí imunitu nadobudnú, bude mať *dekumulatívna distribučná funkcia*⁶
dĺžky trvania imunity tvar:

$$Q(\tau) := P(\tau)/P(0). \quad (14)$$

Možno ju chápať ako dekumulatívnu distribučnú funkciu doby trvania imunity za pod-
mienky, že jedinec nadobudne imunitu.

Stredná doba trvania imunity, po vyliečení je $\int_0^\infty P(\tau)d\tau \doteq 36,92$ rokov. Stredná doba
trvania imunity za predpokladu, že ju jedinec nadobudne je $\int_0^\infty Q(\tau)d\tau \doteq 37,02$ rokov.

3.2 Rovnica pre infekčných

Keďže dodatočné predpoklady nášho modelu sa týkajú iba vnímavých a odolných jedincov,
rovnica pre infekčných bude mať rovnaký tvar ako v predošlých modeloch. Za malý časový
krok h sa počet infekčných jedincov zmení takto:

$$I(t+h) = I(t) + \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)}h - \gamma I(t)h - \mu I(t)h, \quad (15)$$

čo po úprave a limitnom prechode pre $h \rightarrow 0$ dáva:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \gamma I(t) - \mu I(t). \quad (16)$$

Túto rovnicu možno riešiť explicitne, pokiaľ sú známe funkcie $S(t)$ a $N(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{d \ln I(t)}{dt} &= \beta S(t)/N(t) - \gamma - \mu \\ d \ln I(t) &= \beta S(t)/N(t) - \gamma - \mu \\ \ln I(t) + C &= \int_0^t \beta S(z)/N(z) - \gamma - \mu dz \end{aligned}$$

⁶V literatúre známa aj ako *funkcia prežitia* (angl. *survival function*). Je daná ako rozdiel jednotky a
kumulatívnej distribučnej funkcie.

$$\begin{aligned}
&= \int_0^t \beta S(z)/N(z) dz - (\gamma + \mu)t \\
I(t) &= C \exp \left(\int_0^t \beta S(z)/N(z) dz - (\gamma + \mu)t \right)
\end{aligned}$$

kde integračnú konštantu C dourčíme tak, aby bola splnená počiatočná podmienka. Dosadíme čas $t = 0$ a dostaneme:

$$\begin{aligned}
I(0) &= C \exp \left(\int_0^0 \beta S(z)/N(z) dz - (\gamma + \mu)0 \right) \\
&= C \exp(0 - 0) \\
&= C
\end{aligned}$$

Teda môžeme napísať explicitne vyjadrené $I(t)$, ak poznáme $S(t)$ a $N(t)$:

$$I(t) = I(0) \exp \left(\int_0^t \beta S(z)/N(z) dz - (\gamma + \mu)t \right) \quad (17)$$

Z tohto tvaru vyplýva, že počet infekčných jedincov v modeli nebude meniť znamienko. Vychádzajúc z kladného počtu infekčných jedincov $I(0) > 0$ budeme mať potom zaručený kladný počet infekčných jedincov v každom čase $I(t) > 0$ pre všetky $t > 0$. Vzťah (17) však nebudeme používať na numerické účely, nakoľko vykazuje veľkú mieru nestability.⁷

3.2.1 Reprodukčné číslo

Z rovnice (16) vieme povedať, či choroba prepukne, alebo nie. K prepuknutiu dôjde, ak počet infekčných bude rásť, čiže

$$\begin{aligned}
&\frac{dI(t)}{dt} > 0 \\
&\beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \gamma I(t) - \mu I(t) > 0 \\
&\beta \frac{S(t)}{N(t)} - \gamma - \mu > 0 \\
&\frac{N(t)}{S(t)} > \frac{\beta}{\gamma + \mu}.
\end{aligned} \quad (18)$$

⁷Pokiaľ dokážeme numericky spočítať integrál v exponente $\int_0^t \beta S(z)/N(z) dz$ s chybou ε , potom $I(t)$ vypočítané podľa vzťahu (17) bude $\exp(\varepsilon)$ -krát väčšie. Numerická chyba na úrovni jednotiek pri výpočte integrálu sa potom prejaví ako rádová výchyľka pri určovaní počtu infekčných jedincov.

Hodnota $\beta/(\gamma + \mu)$ pre náš model sa v epidemiológii nazýva *reprodukčné číslo* a značí sa R_0 . Označuje počet vnímavých jedincov, ktorých by nakazil jeden infekčný počas doby infekčnosti v plne vnímavej populácii. Pre takúto populáciu bude ľavá strana rovnice (18) rovná takmer jednej. Z tohto dôvodu sa v matematickej epidemiológii porovnáva reprodukčné číslo s hodnotou jeden.

V prípade, že iba časť populácie je vnímavá, jeden človek nakazí $N(t)/S(t)$ -krát menej ľudí. Môžeme tak zaviesť *efektívne reprodukčné číslo*, ktoré bude mať v našom modeli tvar $\beta/(\gamma + \mu) \cdot S(t)/N(t)$ a bude označovať priemerný počet ľudí, ktorých nakazí jeden infekčný jedinec počas doby infekčnosti v skutočnej populácii. Pokiaľ je efektívne reprodukčné číslo väčšie ako jeden, bude počet nakazených v skutočnej populácii rásť.⁸ Viac o reprodukčnom čísle možno nájsť v [9].

Z nerovnosti (18) vyplýva, že k prepuknutiu choroby dôjde, pokiaľ podiel vnímavých jedincov v populácii $S(t)/N(t)$ prekročí hranicu $1/R_0$, resp. počet vnímavých jedincov prekročí kritickú hodnotu $S_{krit}(t)N(t)/R_0$. Interpretáciu možno najjednoduchšie ilustrovať na príklade. Osýpkam sa podľa [8] odhaduje hodnota reprodukčného čísla okolo 15, čiže jeden nakazený by v plne vnímavej populácii nakazil 15 ďalších jedincov. Pokiaľ je však 14 z nich voči osýpkam odolných, jeden infekčný jedinec nakazí v priemere iba jedného ďalšieho. Počet infekčných jedincov tak bude stagnovať, pokiaľ bude 14/15 populácie imúnnej a bude klesať, pokiaľ bude podiel odolných jedincov ešte vyšší. Tomuto javu hovoríme kolektívna imunita.⁹

⁸Efektívne reprodukčné číslo možno vypočítať už v čase $t = 0$ z počiatočnej podmienky. Pokiaľ je počiatočná podmienka zvolená tak, že $N(t)/S(t) > R_0$, môžeme očakávať scenár, v ktorom choroba prepukne.

⁹Proti šíreniu choroby možno bojovať preventívnym očkovaním a následným budovaním kolektívnej imunity, pokiaľ je vakcína k dispozícii. Pokiaľ vakcína k dispozícii nie je, proti šíreniu ochorenia možno bojovať tak, že sa nechá nakaziť dostatočná časť populácie v krátkom čase, aby sa čím skôr vybudovala kolektívna imunita. Tento spôsob však možno použiť iba v prípade infekcií, ktoré nemajú vážnejšie príznaky. Tretí typ je znižovať silu infekcie β , napríklad prísnejším dodržiavaním hygienických opatrení, alebo obmedzením vzájomného stretávania sa obyvateľstva.

3.3 Rovnica pre vyliečených

3.3.1 Predpoklady

V tejto časti sumarizujeme všetky poznatky dôležité na to, aby sme odvodili parciálnu diferenciálnu rovnicu pre počet odolných R .

V diskretnom modeli označme $\tilde{R}(t, \tau)$ počet odolných v čase t , ktorí boli naposledy vyliečení v čase pred τ . V každom časovom intervale od $t - h$ po t vyzdravie podľa (15) $I(t - h)\gamma h$ jedincov. Vyliečený jedinec bude s pravdepodobnosťou $1 - P(0)$ opäť vnímavý a s pravdepodobnosťou $P(0)$ bude mať imunitu s rozdelením daným dekulatívnou distribučnou funkciou $Q(\tau)$, ktorú sme definovali v kapitole 3 rovnicou (14). Navyše s pravdepodobnosťou $(1 - \mu h)^{\tau/h}$ nedôjde k jeho úmrtiu. Pravdepodobnosť, že vyliečený jedinec bude τ od vyliečenia mať imunitu, bude rovná $P(0)Q(\tau)(1 - \mu h)^{\tau/h}$. Keďže strata imunity a úmrtie sú nezávislé udalosti, pravdepodobnosť, že jedinec nestratí imunitu a zároveň prežije čas τ po vyliečení, resp. vakcinácii je súčinom čiastkových pravdepodobností.

Potom bude podľa zákona veľkých čísel platiť:

$$\tilde{R}(t, \tau) = I(t - \tau - h)\gamma h P(0)Q(\tau)(1 - \mu h)^{\tau/h}. \quad (19)$$

Špeciálne pre $\tau = 0$ platí:

$$\tilde{R}(t, 0) = I(t - h)\gamma h P(0), \quad (20)$$

takže v čase $t - \tau$ muselo platiť:

$$\tilde{R}(t - \tau, 0) = I(t - \tau - h)\gamma h P(0). \quad (21)$$

Ak pravú stranu rovnice (19) vyjadríme v termínoch rovnice (21), dostávame:

$$\tilde{R}(t, \tau) = \tilde{R}(t - \tau, 0)Q(\tau)(1 - \mu h)^{\tau/h}. \quad (22)$$

Všimnime si, že z rovnice (19) po limitnom prechode $h \rightarrow 0$ ostane triviálna rovnosť $0 = 0$, čo pre nás nemá žiadnu výpovednú hodnotu. Tomuto sa dá predísť: normujeme funkciu $\tilde{R}(t, \tau)$ veľkosťou časového kroku: $R(t, \tau) := \tilde{R}(t, \tau)/h$. Potom sa rovnosť (22) zmení na

$$R(t, \tau) = R(t - \tau, 0)Q(\tau)(1 - \mu h)^{\tau/h}. \quad (23)$$

Takto upravená rovnica sa potom správa stabilne pre $h \rightarrow 0$ a tak bude možné urobiť limitný prechod a dostať spojitý model.

3.3.2 Odvodenie parciálnej diferenciálnej rovnice pre vyličených

Teraz odvodíme parciálnu diferenciálnu rovnicu pre $R(t, \tau)$. Rovnica (23) musí platiť aj po malom časovom kroku h :

$$R(t+h, \tau+h) = R(t-\tau, 0)(1-\mu h)^{\tau/h+1}Q(\tau+h) \quad (24)$$

Predpokladajúc kladnosť $R(t, \tau)$ pre každé t, τ ,¹⁰ podelením rovníc (23) a (24) dostaneme:

$$\frac{R(t, \tau)}{R(t+h, \tau+h)} = (1-\mu h)^{-1} \frac{Q(\tau)}{Q(\tau+h)} \quad (25)$$

Časový krok h má byť dostatočne malý, takže veličina $(1-\mu h)$ bude približne rovná jednej. Funkcia Q , ako sme ju definovali v (14) je kladná. Výraz na pravej strane je teda dobre definovaný.

Logaritmovaním oboch strán získame:

$$\ln R(t, \tau) - \ln R(t+h, \tau+h) = -\ln(1-\mu h) + \ln Q(\tau) - \ln Q(\tau+h)$$

Pripočítaním špeciálnej nuly k ľavej strane a predelením časovým krokom h dostaneme:

$$\begin{aligned} \frac{\ln R(t, \tau) - \ln R(t+h, \tau)}{h} + \frac{\ln R(t+h, \tau) - \ln R(t+h, \tau+h)}{h} = \\ \frac{\ln Q(\tau) - \ln Q(\tau+h)}{h} - \frac{\ln(1-\mu h)}{h} \end{aligned}$$

Po limitnom prechode $h \rightarrow 0$ máme získame parciálnu diferenciálnu rovnicu pre $\ln R$:

$$\frac{\partial \ln R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial \ln R(t, \tau)}{\partial \tau} = \frac{d \ln Q(\tau)}{d \tau} - \mu$$

V tejto rovnici sa nachádza derivácia logaritmu, ktorú ešte možno upraviť:

$$\frac{1}{R(t, \tau)} \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{1}{R(t, \tau)} \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} = \frac{1}{Q(\tau)} \frac{dQ(\tau)}{d \tau} - \mu,$$

respektíve v tvare

$$\frac{\partial R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} = R(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right), \quad (26)$$

¹⁰Už sme ukázali, že $I(t) > 0$ pre každé $t > 0$. Pokiaľ $Q(\tau) > 0$ pre každé $\tau > 0$, v rovnici (19) je potom na pravej strane súčin iba kladných čísel. Pokiaľ obe strany rovnice predelíme časovým krokom h , dostaneme $R(t, \tau) > 0$, pokiaľ $t - \tau - h > 0$. Avšak aj pre prípad nulovej hodnoty $R(t, \tau)$ pre niektoré t, τ sa ukáže, že odvodená rovnica pre kompartment vyličených R bude platiť.

ktorý bude platiť aj v prípade, že by niektoré $R(t, \tau)$ bolo nulové.

Okrajovú podmienku pre túto parciálnu diferenciálnu rovnicu dostaneme normovaním rovnice (20):

$$R(t, 0) = I(t - h)\gamma P(0), \quad (27)$$

respektíve po limitnom prechode $h \rightarrow 0$:

$$R(t, 0) = I(t)\gamma P(0). \quad (28)$$

Celkový počet odolných $R(t)$ potom bude v diskretnom modeli

$$\begin{aligned} R(t) &= \sum_{i=0}^{\infty} \tilde{R}(t, ih) \\ &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \end{aligned}$$

a v spojitom modeli

$$R(t) = \int_0^{\infty} R(t, z)dz.$$

3.3.3 Overenie rovnice

V tejto časti overíme, že odvodená rovnica naozaj dobre popisuje deje, vývoj počtu vyliečených jedincov podľa rovnice (23). Člen $(1 - \mu h)^{\tau/h}$ však dáva zmysel iba pre diskretný čas a pre spojitý model ho nahradíme jeho limitným ekvivalentom $\exp(-\mu\tau)$:

$$R(t, \tau) = R(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau). \quad (29)$$

Potom platí:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} &= \frac{\partial}{\partial t} \left(R(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) \right) + \frac{\partial}{\partial \tau} \left(R(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) \right) \\ &= \frac{\partial R}{\partial t}(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) + \frac{\partial R}{\partial t}(t - \tau, 0)(-1)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) \\ &\quad + R(t - \tau, 0)Q'(\tau) \exp(-\mu\tau) + R(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau)(-\mu) \\ &= R(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right) \\ &= R(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right), \end{aligned}$$

čím je overená platnosť rovnice (26).

3.4 Rovnica pre vakcinovaných

Analogicky k rovnici (23) bude pre kompartment vakcinovaných platiť:

$$V(t, \tau) = V(t - \tau, 0)Q(\tau)(1 - \mu h)^{\tau/h}, \quad (30)$$

pričom okrajová podmienka bude:

$$V(t, 0) = N(t - h)\nu x P(0). \quad (31)$$

V spojitom modeli bude platiť rovnica

$$V(t, \tau) = V(t - \tau, 0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau), \quad (32)$$

resp. parciálna diferenciálna rovnica:

$$\frac{\partial V(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial V(t, \tau)}{\partial \tau} = V(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right) \quad (33)$$

s okrajovou podmienkou

$$V(t, 0) = N(t)\nu x P(0). \quad (34)$$

3.5 Rovnica pre vnímavých

Aby sme odvodili rovnicu pre kompartment vnímavých, pozrime sa na prechody medzi kompartmentami, týkajúce sa vnímavých. Vnímaví jedinci pribúdajú alebo odbúdajú piatimi spôsobmi:

- narodením bez úspešného očkovania
- zaočkovaním, avšak nenadobudnutím imunity
- vyliečením, avšak bez vzniku imunity
- stratou imunity vyliečeného/očkovaného jedinca
- úmrtím
- nakazením

Za malý časový krok h teda bude platiť:

$$\begin{aligned}
S(t+h) = & S(t) + \underbrace{N(t)\nu(1-x)h}_{\text{novonarodení, nezaočkovani}} + \underbrace{N(t)\nu x(1-P(0))h}_{\text{novonarodení, zaočkovani, bez imunity}} + \underbrace{I(t)\gamma h(1-P(0))}_{\text{vyliečení, bez imunity}} \\
& + \underbrace{\Delta R_{strat} + \Delta V_{strat}}_{\text{stratili imunitu}} - \underbrace{S(t)\mu h}_{\text{zomrelí}} - \underbrace{\beta S(t)I(t)/N(t)h}_{\text{novonakazení}}
\end{aligned} \tag{35}$$

Problémom je určenie členov $\Delta R_{strat}, \Delta V_{strat}$ reprezentujúcich vyliečených, resp. vakcinovaných jedincov, ktorí počas časového kroku h stratili imunitu.

3.5.1 Strata imunity vyliečených

V tejto časti vyčíslime člen ΔR_{strat} pre diskretný aj spojitý model. Uvážme, podobne ako pre vnímavých, všetky prechody týkajúce sa kompartmentu vyliečených:

- vyliečením a vznikom imunity
- úmrtím
- stratou imunity

Potom môžeme napísať:

$$\begin{aligned}
\underbrace{\sum_{i=0}^{\infty} R(t+h, ih)h}_{\text{celkový počet vyliečených v čase } t+h} = & \underbrace{\sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h}_{\text{celkový počet vyliečených v čase } t} + \underbrace{I(t)\gamma h P(0)}_{\text{novovyliečení s imunitou}} \\
& - \underbrace{\sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h}_{\text{ново zomrelí}} - \underbrace{\Delta R_{strat}}_{\text{stratili imunitu}},
\end{aligned}$$

respektíve:

$$\begin{aligned}
\Delta R_{strat} = & \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h + I(t)\gamma h P(0) \\
& - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h - \sum_{i=0}^{\infty} R(t+h, ih)h.
\end{aligned}$$

Poslednú sumu rozdelíme zvlášť na prvý sčítanec a na zvyšok:

$$\Delta R_{strat} = \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h + I(t)\gamma h P(0)$$

$$- \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h - R(t+h, 0)h - \sum_{i=1}^{\infty} R(t+h, ih)h.$$

Člen $R(t+h, 0)$ je podľa (27) rovný $I(t)\gamma P(0)$. Ďalej jednotlivé sčítance $R(t+h, ih)$ nahradíme podľa (25) výrazom $R(t, ih-h)(1-\mu h)\frac{Q(ih)}{Q(ih-h)}$. Dostávame rovnosť:

$$\begin{aligned} \Delta R_{strat} &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h + I(t)\gamma h P(0) \\ &\quad - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h - I(t)\gamma P(0)h \\ &\quad - \sum_{i=1}^{\infty} R(t, ih-h)(1-\mu h)\frac{Q(ih)}{Q(ih-h)}h \end{aligned}$$

Posunieme sčítací index poslednej sumy $i = j+1$, $j = 0, \dots, \infty$ a vykrátime člen $\pm I(t)\gamma h P(0)$:

$$\begin{aligned} \Delta R_{strat} &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \\ &\quad - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h \\ &\quad - \sum_{j=0}^{\infty} R(t, jh)(1-\mu h)\frac{Q(jh+h)}{Q(jh)}h \end{aligned}$$

Podiel $\frac{Q(ih+h)}{Q(ih)}$ vyčíslime, ak si čitateľ aj menovateľ vyjadríme zo vzťahov (23) a (24):

$$\begin{aligned} \Delta R_{strat} &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \\ &\quad - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h \\ &\quad - \sum_{j=0}^{\infty} R(t, jh)(1-\mu h)\frac{R(t+h, jh+h)}{R(t, jh)(1-\mu h)}h \\ &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \\ &\quad - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h \mu h \\ &\quad - \sum_{j=0}^{\infty} R(t+h, jh+h)h \end{aligned} \tag{36}$$

Prvú a tretiu sumu spojíme do jednej, prenásobíme špeciálnou jednotkou a dostávame:

$$\Delta R_{strat} = h \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih) - R(t+h, ih+h) - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)\mu h$$

$$\frac{\Delta R_{strat}}{h} = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{R(t, ih) - R(t+h, ih+h)}{h} h - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih) \mu h$$

Teraz urobíme limitný prechod $h \rightarrow 0^+$.

$$\frac{dR_{strat}(t)}{dt} = - \int_0^{\infty} \left(\frac{\partial R(t, \tau)}{t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\tau} \right) d\tau - \mu \int_0^{\infty} R(t, z) dz$$

Výraz $\frac{\partial R(t, \tau)}{t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\tau}$ je podľa rovnice (26) rovný $R(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right)$. Po dosadení máme pripravený člen do spojitého modelu:

$$\begin{aligned} \frac{dR_{strat}(t)}{dt} &= - \int_0^{\infty} \left[R(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right) \right] d\tau - \mu \int_0^{\infty} R(t, z) dz \\ &= - \int_0^{\infty} R(t, \tau) \frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} d\tau. \end{aligned} \quad (37)$$

V diskretnom modeli použijeme upravenú rovnicu (36).

$$\begin{aligned} \Delta R_{strat} &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih) h \\ &\quad - \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih) \mu h^2 \\ &\quad - \sum_{j=0}^{\infty} R(t+h, jh+h) h \\ &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih) h (1 - \mu h) - \sum_{j=0}^{\infty} R(t+h, jh+h) h. \end{aligned} \quad (38)$$

3.5.2 Strata imunity vakcinovaných

Zopakujúc ten istý postup môžeme prísť k vyjadreniu pre vakcinovaných jedincov, ktorí stratili imunitu. Analogicky k rovnici (38) v diskretnom modeli budeme mať:

$$\Delta V_{strat} = \sum_{i=0}^{\infty} V(t, ih) h (1 - \mu h) - \sum_{j=0}^{\infty} V(t+h, jh+h) h. \quad (39)$$

V spojitom modeli bude analógiou k (37) rovnica

$$\frac{dV_{strat}(t)}{dt} = - \int_0^{\infty} V(t, \tau) \frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} d\tau. \quad (40)$$

3.5.3 Diferenciálna rovnica pre vnímavých

Vyjdeme z bilančnej rovnice (35). V diskretnom modeli dosadíme vypočítané členy ΔR_{strat} a ΔV_{strat} zo vzťahov (38) a (39), ku ktorým pripočítame špeciálnu nulu $I(t)h\gamma P(0) - R(t+h, 0)h$, resp. $N(t)\nu h x P(0) - V(t+h, 0)h$.¹¹

Člen ΔR_{strat} potom vypočítame ako:

$$\begin{aligned}\Delta R_{strat} &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h(1 - \mu h) + I(t)\gamma h P(0) \\ &\quad - R(t+h, 0) - \sum_{j=0}^{\infty} R(t+h, jh+h)h \\ &= R(t)(1 - \mu h) + I(t)\gamma h P(0) - R(t+h) \end{aligned} \quad (41)$$

a člen ΔV_{strat} ako:

$$\begin{aligned}\Delta V_{strat} &= \sum_{i=0}^{\infty} V(t, i \cdot h)h(1 - \mu h) - \sum_{j=0}^{\infty} V(t+h, jh+h)h \\ &= V(t)(1 - \mu h)\end{aligned}$$

Dosadením týchto výrazov do rovnice (35) potom dostávame:

$$\begin{aligned}S(t+h) &= S(t) + N(t)\nu(1-x)h + I(t)\gamma h(1-P(0)) + N(t)\nu x(1-P(0))h \\ &\quad + \Delta R_{strat} \\ &\quad + \Delta V_{strat} \\ &\quad - S(t)\mu h - \beta S(t)I(t)/N(t)h \\ &= S(t) + N(t)\nu(1-x)h + I(t)\gamma h(1-P(0)) + N(t)\nu x(1-P(0))h \\ &\quad + (1-\mu h)R(t) - R(t+h) - I(t)\gamma P(0) \\ &\quad + (1-\mu h)V(t) - V(t+h) - N(t)\nu x P(0) \\ &\quad - S(t)\mu h - \beta S(t)I(t)/N(t)h. \end{aligned} \quad (42)$$

Aby sme dostali rovnicu pre spojitý model, upravíme rovnicu (42). Od oboch strán odčítame $S(t)$ a predelíme časovým krokom h . Za členy ΔR_{strat} a ΔV_{strat} dosadíme výrazy

¹¹To, že $I(t)h\gamma P(0) - R(t+h, 0)h = 0$, vidno z rovnice (19). Nulovosť výrazu $N(t)\nu h x P(0) - V(t+h, 0)h$ zas možno ľahko overiť z rovnice (31).

(37) a (40). Limitným prechodom $h \rightarrow 0$ dostávame:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} = & N(t)\nu(1-x) + I(t)\gamma(1-P(0)) \\ & + N(t)\nu x(1-P(0)) - S(t)\mu - \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} \\ & - \int_0^\infty R(t, \tau) \frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} d\tau - \int_0^\infty V(t, \tau) \frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} d\tau. \end{aligned} \quad (43)$$

3.6 Celý model

Teraz môžeme pristúpiť k zosumarizovaniu vyššie uvedených rovníc do úplného modelu, opisujúceho vývoj počtu vnímavých, infekčných, vyliečených a vakcinovaných jedincov v priebehu času.

3.6.1 Diskrétna verzia modelu

V diskretnom prípade má tento model nasledovný tvar:

$$I(t+h) = I(t) + \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} h - I(t)\mu h - I(t)\gamma h \quad (44)$$

$$R(t+h+ih, ih) = \gamma I(t)P(0)(1-\mu h)^i Q(ih) \quad \text{pre všetky } i \geq 0 \quad (45)$$

$$V(t+h+ih, ih) = N(t)\nu h x P(0)(1-\mu h)^i Q(ih) \quad \text{pre všetky } i \geq 0 \quad (46)$$

$$\begin{aligned} S(t+h) = & S(t) + N(t)\nu(1-x)h + I(t)\gamma h(1-P(0)) \\ & + N(t)\nu x(1-P(0))h \\ & + \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h(1-\mu h) - \sum_{i=0}^{\infty} R(t+h, ih+h)h \\ & + \sum_{i=0}^{\infty} V(t, ih)h(1-\mu h) - \sum_{i=0}^{\infty} V(t+h, ih+h)h \\ & - S(t)\mu h - \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} h \end{aligned} \quad (47)$$

$$N(t+h) = S(t+h) + I(t+h) + \sum_{i=0}^{\infty} R(t+h, ih)h + \sum_{i=0}^{\infty} V(t+h, ih)h \quad (48)$$

Poradie, v ktorom sú rovnice uvedené, je poradie, v ktorom sa majú rovnice počítat', tak, aby všetky premenné na pravej strane už mali známu hodnotu.

3.6.2 Spojitá verzia modelu

V spojitom prípade bude mať model tvar:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} = & N(t)\nu(1-x) + I(t)\gamma(1-P(0)) \\ & + N(t)\nu x(1-P(0)) - S(t)\mu - \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} \end{aligned} \quad (49)$$

$$\begin{aligned} & - \int_0^\infty R(t, \tau) \frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} d\tau - \int_0^\infty V(t, \tau) \frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} d\tau \\ \frac{dI(t)}{dt} = & \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \gamma I(t) - \mu I(t) \end{aligned} \quad (50)$$

$$\frac{\partial R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} = R(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right) \quad (51)$$

$$\frac{\partial V(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial V(t, \tau)}{\partial \tau} = V(t, \tau) \left(\frac{Q'(\tau)}{Q(\tau)} - \mu \right) \quad (52)$$

$$(53)$$

pri okrajových podmienkach $R(t, 0) = \gamma I(t)(1 - P(0))$, $V(t, 0) = N(t)\nu x P(0)$.

4 Zjednodušenie modelu

4.1 Rovnica pre vyličených

Uvedený model sa dá zjednodušiť. Do rovnice pre počet vyličených v čase t

$$R(t) = \sum_{i=0}^{\infty} R(t, ih)h$$

vieme dosadiť výraz $R(t, \tau)$ z rovnice (23). Následne dosadíme okrajovú podmienku (27).

Dostávame:

$$\begin{aligned} R(t) &= \sum_{i=0}^{\infty} R(t - ih, 0)Q(ih)(1 - \mu h)^i h \\ &= \sum_{i=0}^{\infty} I(t - ih - h)\gamma P(0)Q(ih)(1 - \mu h)^i h. \end{aligned}$$

Po časovom kroku h musí platiť:

$$R(t + h) = \sum_{i=0}^{\infty} I(t - ih)\gamma P(0)Q(ih)(1 - \mu h)^i h, \quad (54)$$

čím dostávame rovnicu pre vyličených.

V spojitom modeli bude počet vyličených

$$R(t) = \int_0^{\infty} I(t - \tau)\gamma P(0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) d\tau.$$

4.2 Rovnica pre vakcinovaných

Pre kompartment vakcinovaných urobíme podobne, čím dostaneme pre diskretný model rovnicu

$$V(t + h) = \sum_{i=0}^{\infty} N(t - ih)\nu x P(0)Q(ih)(1 - \mu h)^i h \quad (55)$$

a pre spojitý model

$$V(t) = \int_0^{\infty} N(t - \tau)\nu x P(0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau) d\tau.$$

4.3 Rovnica pre vnímavých

V diskrétnom modeli ako rovnicu pre počet vnímavých zoberieme tvar (42). Táto rovnica sa odvoláva iba na celkové počty vnímavých a vakcinovaných a nepotrebuje údaj o tom, kedy sa jedinci nakazili.

Pre rovnicu v spojitom modeli dosadíme do rovnice pre vnímavých (49) vyjadrenie počtu vyliečených (23) a okrajovú podmienku (28). Analogicky pre vakcinovaných dosadíme členy (32) a okrajovú podmienku (34). Dostávame:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} = & N(t)\nu(1-x) + I(t)\gamma(1-P(0)) \\ & + N(t)\nu x(1-P(0)) - S(t)\mu - \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} \\ & - \int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \\ & - \int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

4.4 Celý zjednodušený model

Po týchto úpravách môžeme zhrnúť rovnice popisujúce zjednodušený model. Všetky úpravy, ktoré sme vykonali boli ekvivalentné, teda zjednodušený model dáva tie isté výsledky ako pôvodný. Je však výpočtovo menej náročný, o čom bude reč v kapitole 6.2.

4.4.1 Diskrétna verzia modelu

Celý diskretný model bude mať tvar:

$$I(t+h) = I(t) + \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - I(t)\mu h - \gamma I(t)h, \quad (56)$$

$$R(t+h) = \sum_{i=0}^{\infty} I(t-ih)\gamma P(0)Q(ih)(1-\mu h)^i h, \quad (57)$$

$$V(t+h) = \sum_{i=0}^{\infty} N(t-ih)\nu x P(0)Q(ih)(1-\mu h)^i h, \quad (58)$$

$$\begin{aligned}
S(t+h) = & S(t) + N(t)\nu(1-x)h \\
& + I(t)\gamma h(1-P(0)) + N(t)\nu x(1-P(0))h \\
& + (1-\mu h)R(t) - R(t+h) - I(t)\gamma P(0) \\
& + (1-\mu h)V(t) - V(t+h) - N(t)\nu x P(0) \\
& - S(t)\mu h - \beta S(t)I(t)/N(t)h,
\end{aligned} \tag{59}$$

$$N(t+h) = S(t+h) + I(t+h) + R(t+h) + V(t+h), \tag{60}$$

4.4.2 Spojitá verzia modelu

Spojité model bude mať tvar:

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} = & N(t)\nu(1-x) + I(t)\gamma(1-P(0)) \\
& + N(t)\nu x(1-P(0)) - S(t)\mu - \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} \\
& - \int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau
\end{aligned} \tag{61}$$

$$\begin{aligned}
& - \int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \\
\frac{dI(t)}{dt} = & \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \mu I(t) - \gamma I(t)
\end{aligned} \tag{62}$$

$$R(t) = \int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau \tag{63}$$

$$V(t) = \int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau \tag{64}$$

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t) + V(t) \tag{65}$$

5 Porovnanie nového modelu a SEIR modelu

Pokiaľ v našom modeli zvolíme krivku $Q(\tau) = \exp(-\theta\tau)$ a hodnotu $P(0) = 1$, dostávame model, ktorý sa nelíši od SIRS modelu. Túto zhodu modelov teraz dokážeme. Dôkaz urobíme pre oba modely - pred zjednodušením, aj po ňom.

Diferenciálna rovnica nášho modelu pre infekčných jedincov je rovnaká ako (10), podobne ako aj rovnica pre celkovú populáciu je zhodná s rovnicou (12). Počet vnímavých jedincov môžeme v oboch prípadoch vypočítať ako rozdiel celkovej populácie a ostatných kompartmentov. Ostáva dokázať zhodu v rovnici pre jedincov s imunitou. V SIRS modeli však nie sú odlíšení jedinci, ktorí nadobudli imunitu z dôvodu očkovania a tí, ktorí nadobudli imunitu z dôvodu prekonania choroby, preto musíme sčítať kompartment vakcinovaných a vyliečených:

$$\frac{d}{dt}(R(t) + V(t)) = \frac{d}{dt} \int_0^{\infty} (R(t, \tau) + V(t, \tau)) d\tau \quad (66)$$

$$\begin{aligned} &= \frac{d}{dt} \int_0^{\infty} \left(I(t - \tau) \gamma P(0) Q(\tau) \exp(-\mu\tau) \right. \\ &\quad \left. + N(t - \tau) \nu x P(0) Q(\tau) \exp(-\mu\tau) \right) d\tau \\ &= \frac{d}{dt} \int_0^{\infty} \left(I(t - \tau) \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right. \\ &\quad \left. + N(t - \tau) \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right) d\tau. \end{aligned} \quad (67)$$

Výraz (66) zodpovedá počtu derivácii počtu jedincov s imunitou v modeli pred zjednodušením. Vzťah (67) je ekvivalentný dosadeniu okrajových podmienok (27) a (31) a následným vyriešením podľa (29) a (32). Zároveň je to výraz pre deriváciu celkového počtu jedincov s imunitou v spojitom modeli.

Pre kladný parameter θ môžeme vymeniť poradie integrálu a derivácie:

$$\begin{aligned} \frac{dR(t)}{dt} + \frac{dV(t)}{dt} &= \int_0^{\infty} \left(\frac{d}{dt} I(t - \tau) \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right. \\ &\quad \left. + \frac{d}{dt} N(t - \tau) \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right) d\tau \\ &= \int_0^{\infty} \left(I'(t - \tau) \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right. \\ &\quad \left. + N'(t - \tau) \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right) d\tau \end{aligned}$$

$$+ N'(t - \tau) \nu x \exp(-\mu + \theta)\tau) d\tau.$$

Použijeme per partes:

$$\begin{aligned} & \left| \begin{array}{ll} u' = I'(t - \tau) & u = -I(t - \tau) \\ v = \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) & v' = \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau)(-\mu - \theta) \end{array} \right| \\ & \left| \begin{array}{ll} u' = N'(t - \tau) & u = -N(t - \tau) \\ v = \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) & v' = \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau)(-\mu - \theta) \end{array} \right| \end{aligned}$$

a počítame ďalej:

$$\begin{aligned} \frac{dR(t)}{dt} + \frac{dV(t)}{dt} &= \left[-I(t - \tau) \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right]_{\tau=0}^{\infty} \\ &\quad - \int_0^{\infty} -I(t - \tau) \gamma \exp(-\mu + \theta)\tau)(-\mu - \theta) \\ &\quad + \left[-N(t - \tau) \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right]_{\tau=0}^{\infty} \\ &\quad - \int_0^{\infty} -N(t - \tau) \nu x \exp(-\mu + \theta)\tau)(-\mu - \theta) d\tau \\ &= I(t) \gamma - (\mu + \theta) \int_0^{\infty} I(t - \tau) \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) d\tau \\ &\quad + N(t) \nu x - (\mu + \theta) \int_0^{\infty} N(t - \tau) \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) d\tau \\ &= I(t) \gamma - (\mu + \theta) R(t) + N(t) \nu x - (\mu + \theta) V(t) \\ &= I(t) \gamma + N(t) \nu x - (\mu + \theta) (R(t) + V(t)). \end{aligned}$$

V predposlednom kroku sme integrály nahradili hodnotami $R(t)$ a $V(t)$ podľa (63) a (64). Npokon prichádzame prichádzame ku analógii rovnice (11) zo SIRS modelu. Teda náš model, ak použijeme krivku ubúdania imunity $Q(\tau) = \exp(-\theta\tau)$ a $P(0) = 1$, je zhodný so SIRS modelom.

Pri výpočte členov $\left[-I(t - \tau) \gamma \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right]_{\tau=0}^{\infty}$ a $\left[-N(t - \tau) \nu x \exp(-(\mu + \theta)\tau) \right]_{\tau=0}^{\infty}$ sme využili kladnosť parametra θ .¹²

Výmenu poradia integrálu a derivácie môžeme urobiť za predpokladu, že $\theta > 0$. V

¹²Predpoklad $\theta > 0$ je rozumný, ináč by sme dostali SIR model.

takom prípade platí:

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\infty} I(t-\tau) \gamma \exp(-(\mu+\theta)\tau) d\tau \\
& \leq \int_0^{\infty} N(t-\tau) \gamma \exp(-(\mu+\theta)\tau) d\tau \\
& = \int_0^{\infty} N(0) \exp((\nu-\mu)(t-\tau)) \gamma \exp(-\nu\tau - \theta\tau) d\tau \\
& = \int_0^{\infty} N(0) \exp((\nu-\mu)t) \exp((\nu-\mu)(-\tau)) \gamma \exp(-\mu\tau - \theta\tau) d\tau \\
& = \int_0^{\infty} N(0) \exp((\nu-\mu)t) \gamma \exp(-\nu\tau + \mu\tau - \mu\tau - \theta\tau) d\tau \\
& = \int_0^{\infty} N(0) \exp((\nu-\mu)t) \gamma \exp(-\nu\tau - \theta\tau) d\tau,
\end{aligned}$$

čo je konvergentný integrál pre každé $t \in \mathbb{R}$. V prvom kroku sme ohraničili počet infekčných $I(t-\tau) \leq N(t-\tau)$. V druhom kroku sme za člen $N(t-\tau)$ dosadili $N(0) \exp((\nu-\mu)(t-\tau))$, ako ukážeme v kapitole 6.3.1 rovnicou (77). Našli sme teda integrovateľnú majorantu a tak je výmena poradia integrálu a derivácie prípustná.

6 Numerické metódy

V tejto časti predstavíme numerické metódy, pre jednotlivé verzie modelu. Model uvádzame dokopy v štyroch verziách:

- Diskrétny model daný rovnicami (44) - (48),
- spojitý model daný rovnicami (49) - (52),
- zjednodušený diskretný model daný rovnicami (56) - (60) a
- zjednodušený spojitý model (61) - (65).

Spojité model v tejto práci riešiť nebudeme, vzhľadom na to, že máme k dispozícii zjednodušenú verziu, ktorá je ekvivalentná, avšak výpočtovo menej náročná.

6.1 Diskrétny model

Diskrétny model predstavujeme v kapitole 3.6.1 rovnicami (44) - (48). Z tohto modelu sme potom limitným prechodom $h \rightarrow 0$ dostali model spojitý. Možno pozeráť aj ako na numerické riešenie spojitého modelu pomocou doprednej eulerovej metódy, pokiaľ parciálne diferenciálne rovnice vieme vyriešiť explicitne.

Pri numerickej implementácii je možné členy $(1 - \mu h)^i$ nahradiť ich limitným ekvivalentom $\exp(-\mu i h)$ resp. členy μh a νh členmi $1 - \exp(-\mu h)$ a $1 - \exp(-\nu h)$. Dostávame tak konzistentnejšie výsledky, ak zmeňujeme h .¹³

Z numerického hľadiska nie je možné rátať nekonečné sumy $\sum_{i=0}^{\infty}$, ktoré musíme aproximovať ako konečnú sumu $\sum_{i=0}^{i_{max}}$, kde i_{max} je maximálny index, po ktorý sčítujeme.¹⁴

¹³Výraz $(1 - \mu h)$ je McLaurinovým polynómom prvého stupňa pre $\exp(-\mu h)$. Pre dostatočne malý krok h je aj pôvodný člen $(1 - \mu h)$ vhodný na numerické použitie.

¹⁴Zanedbaním členov prakticky zmeníme funkciu $Q(\tau)$ na $Q(\tau)\chi_{[0, h \cdot i_{max}]}$, kde χ je indikátorová funkcia. Index i_{max} by mal byť dostatočne veľký na to, aby hodnota $Q(h i_{max})$ bola dostatočne blízko nule, aby sa funkcia $Q(\tau)\chi_{[0, h \cdot i_{max}]}$ príliš nelíšila od pôvodne funkcie Q . Funkcia Q je vo všeobecnosti nerastúca. V našom prípade je definovaná vzťahom (13) a platí $\lim_{\tau \rightarrow \infty} Q(\tau) = 0$, takže index i_{max} sa bude dať nájsť. V prípade, že by uvedená limita nebola rovná nule, bolo by potrebné nový model modifikovať.

6.2 Zjednodušený diskretný model

Zjednodušený diskretný model je daný rovnicami (49) - (52) v kapitole 4.4.1.

Opäť pri numerickej implementácii môžeme použiť nahradenie členov $(1 - \mu h)^i$, resp. μh a νh za ich limitné ekvivalenty $\exp(-\mu h)$, resp. $1 - \exp(\mu h)$ a $1 - \exp(-\nu h)$.

Pre kompartment vyličených aj vakcinovaných stále platí, že nekonečné sumy počítame ako konečné pre dostatočne veľký index i_{max} . Ak modelujeme po čas t_{max} , vyčíslujeme hodnoty v $j_{max} := t_{max}/h$ časových bodoch. Zjednodušený model má pamäťovú zložitosť $O(i_{max} + j_{max})$ namiesto pôvodných $O(i_{max}j_{max})$. Je to tak, pretože namiesto dvojrozmernej funkcie $R(t, \tau)$ si pamätá iba históriu kompartmentu I . Takýmto spôsobom môžeme zvýšiť presnosť za použitia tých istých výpočtových zdrojov, lebo uvoľnenú pamäť počítača môžeme využiť na výpočet s omnoho menším časovým krokom h , resp. omnoho väčšími i_{max}, j_{max} .

Alternatívne môžeme použiť inú implementáciu. Ak uvážime všetky prechody, vieme že pre celkový počet jedincov bude platiť rovnica:

$$\begin{aligned} N(t+h) - N(t) &= [S(t+h) - S(t)] + [I(t+h) - I(t)] + [R(t+h) - R(t)] \\ &\quad + [V(t+h) - V(t)] \\ &= [N(t)\nu h(1-x) + N(t)\nu hx(1-P(0)) - S\mu h] - [I\mu h] \\ &\quad - [R\mu h] + [N(t)\nu hxP(0) - V\mu h] \\ &= N(t)(\nu - \mu)h, \end{aligned}$$

takže celkový počet jedincov v populácii vieme vypočítať explicitne. Potom rovnicu pre kompartment S môžeme nahradiť výrazom $S(t+h) = N(t)(\nu - \mu)h - I(t+h) - R(t+h) - V(t+h)$ a rovnicu pre celkovú populáciu môžeme nahradiť výrazom $N(t+h) = N(t) + N(t)(\nu - \mu)h$.

Ku zvýšeniu rýchlosti výpočtov pomôže, ak si predrátame hodnoty $P(0)Q(ih)(1 - \mu h)^i$, ktoré sa budú vyskytovať v každom časovom kroku. Potom pre kompartment vyličených môžeme sumu $I(t - ih)\gamma P(0)Q(ih)^i h$ počítateľ ako skalárny súčin týchto predrátaných hodnôt a minulých hodnôt $I(t)$.¹⁵ Podobne urobíme aj pre kompartment vakcinovaných.

¹⁵Využitie skalárneho súčinu dokáže zvýšiť rýchlosť výpočtov až šesťnásobne. Taktiež sa ukazuje, že funkcia skalárneho súčinu má menšiu chybu z dôvodu počítačovej aritmetiky.

6.3 Zjednodušený spojitý model

Zjednodušený spojitý model je daný rovnicami (61) - (65) v kapitole 4.4.2. Riešenie modelu daného systémom integrálno-diferenciálnych rovníc, diferenciálnych rovníc a integrálnych rovníc je z numerického hľadiska náročná úloha. V tejto časti však predstavíme niekoľko úprav, vďaka ktorým sa systém rovníc zmení na systém jednej diferenciálnej rovnice, dvoch integrálnych rovníc a dvoch explicitných rovníc, ktorých riešenie je omnoho jednoduchšie. Tieto rovnice potom budeme riešiť lineárnou dvojkrokovou metódou. Upravené rovnice však možno riešiť aj viackrokovými metódami, alebo inými numerickými metódami.

Diskrétny model v rovniciach (56) - (60) možno chápať aj ako numerickú implementáciu spojitého modelu pomocou doprednej eulerovej metódy, ktorá má chybu rádu $\mathcal{O}(h)$.¹⁶ Naším cieľom bude zostrojiť numerickú schému, ktorá by zjednodušený spojitý model riešila s chybou rádu $\mathcal{O}(h^2)$.

Na zvýšenie presnosti pri riešení sústavy diferenciálnych rovníc možno použiť aj triedu viackrokových numerických metód. Tieto metódy majú oproti metódam vyšších rádov triedy Runge-Kutta výhodu najmä v menšom počte vyčíslívaní hodnoty derivácie. V našom prístupe použijeme dvojkrovú Adams-Bashforthovu metódu.

6.3.1 Nahradenie rovníc

Prvým krokom k získaniu riešenia s väčšou presnosťou je nahradenie rovníc jednoduchšími, ale ekvivalentnými. Podobne ako v prípade zjednodušeného diskrétného modelu možno namiesto dvojice rovníc (61) a (65) použiť výpočtovo menej náročnú alternatívu:

$$S(t) = N(t) - I(t) - R(t) - V(t) \quad (68)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = N(t)(\nu - \mu). \quad (69)$$

Rovnica (68) je triviálna. Rovnicu (69) dostaneme nasledovne:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} + \frac{dV(t)}{dt}$$

¹⁶Máme tu na mysli lokálnu aj globálnu diskretizačnú chybu.

$$\begin{aligned}
&= N(t)\nu(1-x) + I(t)\gamma(1-P(0)) \\
&\quad + N(t)\nu x(1-P(0)) - S(t)\mu - \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} \\
&\quad - \int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \\
&\quad - \int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \\
&\quad + \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \mu I(t) - \gamma I(t) \\
&\quad + \frac{d}{dt} \left[\int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) Q(\tau) \exp(-\mu\tau) d\tau \right] \\
&\quad + \frac{d}{dt} \left[\int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau \right]
\end{aligned} \tag{70}$$

Pred tým, ako budeme pokračovať ďalej, upravíme integrál v predposlednom riadku:

$$\begin{aligned}
&\int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau \\
&= \left| z = t - \tau, dz = -d\tau, z \in (t, -\infty) \right| \\
&= - \int_t^{-\infty} I(z)\gamma P(0) \exp(-\mu(t-z)) Q(t-z) dz \\
&= \int_{-\infty}^t I(z)\gamma P(0) \exp(-\mu(t-z)) Q(t-z) dz,
\end{aligned}$$

ktorý budeme derivovať podľa Leibnitzovho pravidla:

$$\begin{aligned}
&\frac{d}{dt} \left[\int_{-\infty}^t I(z)\gamma P(0) \exp(-\mu(t-z)) Q(t-z) dz \right] \\
&= I(t)\gamma P(0) \exp(-\mu \cdot 0) Q(0) \\
&\quad + \int_{-\infty}^t \frac{\partial}{\partial t} \left[I(z)\gamma P(0) \exp(-\mu(t-z)) Q(t-z) \right] dz \\
&= I(t)\gamma P(0) \exp(-\mu \cdot 0) Q(0) \\
&\quad + \int_{-\infty}^t I(z)\gamma P(0) \exp(-\mu(t-z)) (-\mu) Q(t-z) dz
\end{aligned}$$

$$+ \int_{-\infty}^t I(z) \gamma P(0) \exp(-\mu(t-z)) Q'(t-z) dz.$$

Člen $Q(0)$ je z definície (14) rovný jednej. Po spätnej substitúcii $|\tau = t - z, d\tau = -dz, \tau \in (0, \infty)|$ dostávame:

$$\begin{aligned} & I(t) \gamma P(0) \\ & - \mu \int_0^\infty I(t-\tau) \gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau \\ & + \int_0^\infty I(t-\tau) \gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \\ & = I(t) \gamma P(0) \\ & - \mu R(t) \\ & + \int_0^\infty I(t-\tau) \gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau. \end{aligned} \tag{71}$$

Integrál $\int_0^\infty I(t-\tau) \gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau$ sme podľa (63) nahradili $R(t)$. Podobným postupom zderivujeme aj výraz:

$$\frac{d}{dt} \left[\int_0^\infty N(t-\tau) \nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q(\tau) d\tau \right].$$

Dostávame:

$$N(t) \nu x P(0) - \mu V(t) + \int_0^\infty N(t-\tau) \nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau. \tag{72}$$

Keď dosadíme výrazy (71) a (72) späť do rovnice (70), prideme k výrazu:

$$\begin{aligned} & = N(t) \nu (1-x) + I(t) \gamma (1-P(0)) \\ & + N(t) \nu x (1-P(0)) - S(t) \mu - \beta \frac{S(t) I(t)}{N(t)} \\ & - \int_0^\infty I(t-\tau) \gamma P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \\ & - \int_0^\infty N(t-\tau) \nu x P(0) \exp(-\mu\tau) Q'(\tau) d\tau \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \mu I(t) - \gamma I(t) \\
& + I(t)\gamma P(0) - \mu R(t) \\
& + \int_0^\infty I(t-\tau)\gamma P(0) \exp(-\mu\tau)Q'(\tau)d\tau \\
& + N(t)\nu x P(0) - \mu V(t) \\
& + \int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau)Q'(\tau)d\tau.
\end{aligned}$$

Po vykrátení všetkých členov nám ostane:

$$\begin{aligned}
\frac{dN(t)}{dt} &= N(t)\nu - \mu S(t) - \mu I(t) - \mu R(t) - \mu V(t) \\
&= N(t)\nu - N(t)\mu \\
&= N(t)(\nu - \mu).
\end{aligned}$$

Použitie rovnice (61) a (65) je teda ekvivalentné použitiu rovníc (68) a (69), ktoré sa však riešia omnoho jednoduchšie. Rovnicu pre celkovú populáciu (69) možno riešiť explicitne: $N(t) = N(0) \exp((\nu - \mu)t)$. Systém sa tak zmení na jednu diferenciálnu rovnicu, dve integrálne rovnice a dve explicitné rovnice:

$$S(t) = N(t) - I(t) - R(t) - V(t) \quad (73)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - \gamma I(t) \quad (74)$$

$$R(t) = \int_0^\infty I(t-\tau)P(0)Q(\tau) \exp(-\mu\tau)d\tau \quad (75)$$

$$V(t) = \int_0^\infty N(t-\tau)\nu x P(0) \exp(-\mu\tau)Q(\tau)d\tau \quad (76)$$

$$N(t) = N(0) \exp((\nu - \mu)t) \quad (77)$$

6.3.2 Schéma prediktor-korektor

Takto upravený systém rovníc obsahuje iba jednu obyčajnú diferenciálnu rovnicu. Tú budeme riešiť dvojkrokovou metódou typu prediktor-korektor s časovým krokom veľkosti $2h$. Cieľom tejto metódy je využiť výhody implicitnej dvojkrokovej metódy bez nutnosti

riešiť systém rovníc. Problémom je však použitie dvojkrokovej metódy na začiatku, keďže v čase $t = 0$ nie sú známe hodnoty derivácií v čase $t = -2h$. Musíme preto použiť nejakú metódu s presnosťou aspoň $\mathcal{O}(h^2)$ na vyčíslenie $S(2h), I(2h)$. V našom prístupe zvolíme vylepšenú polygónovú metódu.

V prvej fáze vytvoríme predikciu pomocou dvojkrokovej Adams-Bashforthovej metódy. Pri tejto metóde predikujeme numericky neznámu hodnotu funkcie f v bode $t + 2h$ ako

$$f^P(t + 2h) = f(t) + h \left(\frac{3}{2}f'(t) - \frac{1}{2}f'(t - 2h) \right).$$

Presnosť tejto metódy je $\mathcal{O}(h^2)$ [1]. Túto presnosť chceme zachovať v celom riešení.

Keď máme k dispozícii predikciu f^P , budeme opakovane používať krok korekcie. Zvolili sme desať korekčných iterácií, hoci ďalšia numerická analýza ukázala, že už po šiestej iterácii nemá ďalšia korekcia žiadny účinok. Korekciu robíme pomocou Adams-Moultonovej trojkrokovej metódy, pričom za neznámu hodnotu funkcie f na pravej strane dosadíme predikovanú hodnotu. Dostávame tak lepšiu predikciu:

$$f^{P*}(t + 2h) = f(t) + h \left(\frac{5}{6}f'^P(t + 2h) + \frac{4}{3}f'(t) - \frac{1}{6}f'(t - 2h) \right)$$

V nasledujúcej iterácii použijeme na pravej strane korekcie túto hodnotu. Po dostatočnom počte iterácií sa predikovaná hodnota ustáli a túto hodnotu použijeme v ďalšom časovom kroku. Táto metóda má chybu rádu $\mathcal{O}(h^2)$.

6.3.3 Simsonovo pravidlo

Hodnoty $R(2h), V(2h)$ podľa rovníc (75) a (76) získame numerickou integráciou Simpsonovým 1-4-1 pravidlom. Takto získané hodnoty majú chybu rádu $\mathcal{O}(h^2)$.¹⁷ Zo získaných hodnôt potom počítame pomocou Adams-Bashforthovej dvojkrokovej metódy s krokom $2h$.

¹⁷Na tomto mieste sme sa dopustili drobného zjednodušenia. Chyba pri výpočte pomocou Simpsonovho pravidla závisí nielen od časového kroku h , ale aj od dĺžky interval na ktorom integrujeme a hodnoty štvrtej derivácie integrovanej funkcie. Ak nastavíme počiatočnú podmienku tak ako v kapitole 7.1, funkcia $I(t)$ nebude zľava spojitá v bode $t = 0$. Výraz pod integrálom v rovnici (75) nebude mať pre $\tau = 0$ štvrtú deriváciu a tak nevieme ohraničiť veľkosť chyby. Preto budeme zvlášť integrovať na intervale $\tau \in [0, t]$ a zvlášť na intervale $\tau \in (t, \infty)$. Hodnoty týchto dvoch numerických integrácií potom sčítame.

6.3.4 Interpolácia

Pomocou uvedeného postupu získame hodnoty iba v časových krokoch $0, 2h, 4h, \dots$. Hodnotu v časovom bode $t = h$ môžeme získať napríklad pomocou interpolácie kvadratickým polynómom: $f(h) = (3f(0) + 6f(2h) - f(4h)) / 16 + \mathcal{O}(h^2)$. Hodnoty v časových bodoch $3h, 5h, \dots$ môžeme získať kubickou interpoláciou: $f(t) = (-f(t - 3h) + 9f(t - h) + 9f(t + h) - f(t + 3h)) / 16 + \mathcal{O}(h^2)$.

7 Numerické výsledky

7.1 Parametre a počiatočné podmienky

Numerickú schému sme implementovali v jazyku `Python 3.7`, použijúc balíky `Numpy 1.17.3` a `Scipy 1.3.1`. Na kreslenie grafov sme použili knižnicu `Matplotlib 3.2.1` spolu s grafickým kompilátorom `MiKTeX`.

Vo všetkých prípadoch sme použili stanovili počiatočnú podmienku tak, že sme vypočítali stacionárny stav bez prítomnosti infekčných jedincov, tak aby celková populácia bola požadovanej veľkosti (v našom prípade $N(0) = 10^5$). Následne sme z populácie zobrali jedného vnímavého jedinca a nahradili ho jedincom infikovaným. Počiatočné podmienky sú potom

$$S(0) = 89\,580,42$$

$$I(0) = 1$$

$$R(0) = 0$$

$$V(0) = 10\,418,58$$

$$N(0) = 100\,000.$$

V prípade diskrétného modelu bez zjednodušenia bola zvolená okrajová podmienka $V(0, \tau) = \nu x N(t - \tau) P(0) Q(\tau) \exp(-\mu \tau)$, $R(0, t) = 0$. V prípade zjednodušených modelov sme zvolili $I(t) = 0$, $V(t) = V(t)$, $R(t) = 0$, $N(t) = N(0) \exp((\nu - \mu)t)$ pre $t < 0$. Takéto počiatočné podmienky simulujú ustálené rozdelenie populácie bez výskytu ochorenia, v ktorej sa potom nakazí jeden vnímavý jedinec.

Parametre modelu sme zvolili:

$$h = 0,01$$

$$i_{max} = 10\,000, \text{ resp. } \tau_{max} = 100$$

$$x = 0,8$$

$$\mu = 0,01$$

$$\nu = 0,01$$

$$\gamma = 36,5$$

Pokiaľ nestanovíme ináč, funkcia ubúdania imunity P je daná rovnicou (13). Časový krok h sme zvolili dostatočne malý, aby sme dostali čo najpresnejšie výsledky. Hornú hranicu sčítania sme zvolil tak, aby $P(\tau_{max}) \doteq 10^{-6}$ bolo dostatočne malé. Výberu indexu i_{max}

sa venuje poznámka 14. Mieru očkovania sme zvolili tak, aby bolo možné demonštrovať správanie sa modelu. Napriek tomu, že miera očkovania je zvolená ako 80%, z dôvodu sekundárneho zlyhania vakcíny je imúnnych iba niečo viac ako 10% populácie.

Mieru pôrodnosti, resp. úmrtnosti sme zvolili rovnakú, aby sme dosiahli konštantnú populáciu. Zatiaľ čo niektoré zdroje volia tieto parametre ako prevrátenú hodnotu strednej dĺžky života, tu sa používa iný prístup. Parameter ν sa dá interpretovať tak, že za malý časový interval dĺžky h sa v populácii veľkosti N narodí $N\nu h$ jedincov. Podobne sa dá interpretovať aj parameter μ a počet zomrelých. Potom ν reprezentuje počet narodených jedincov počas nejakého časového intervalu v pomere ku veľkosti populácie a dĺžky časového intervalu. Podobne μ možno interpretovať ako počet úmrtí za časový interval v pomere ku veľkosti populácie a dĺžky časového intervalu. Podľa [17] bolo v roku 2019 na Slovensku 5 457 873 obyvateľov, 57 054 živonarodených a 53 234 zomrelých jedincov. Mieru pôrodnosti potom môžeme odhadnúť ako $\hat{\nu} = 57\,054 / (5\,457\,873 \cdot 1) \doteq 0,01045$ a mieru úmrtnosti ako $\hat{\mu} = 53\,234 / (5\,457\,873 \cdot 1) \doteq 0,009753$. Aby sme zachovali konštantnú veľkosť populácie, je potrebné zachovať podmienku $\mu = \nu$. Ako obe hodnoty tak zoberieme ich aritmetický priemer, čo dáva po zaokrúhlení na dve platné číslice hodnotu 0,010.

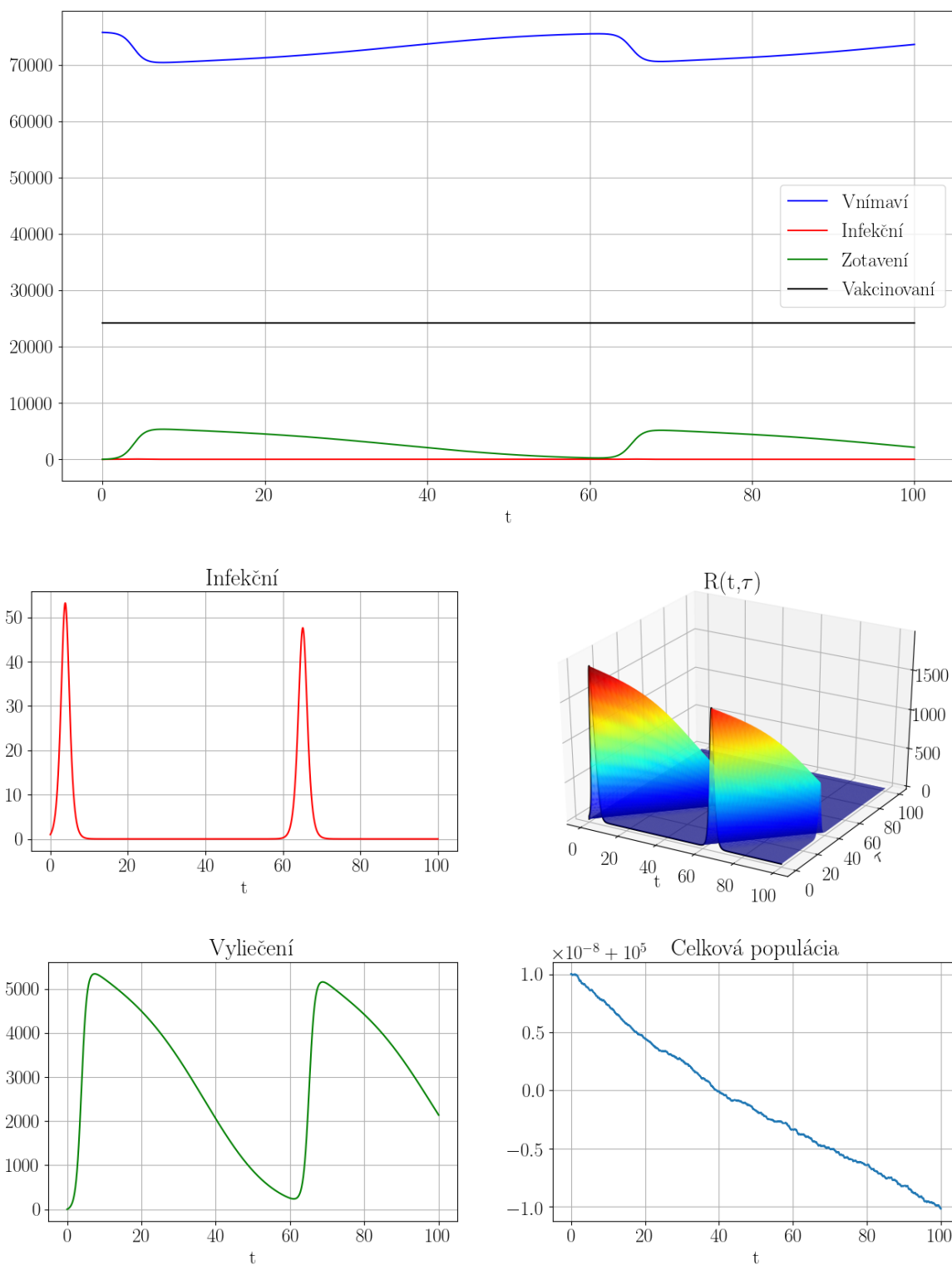
Rýchlosť vyliečenia sme zobrali hodnotu $\gamma = 36,5$, teda stredná dĺžka trvania choroby je $1/\gamma = 1/36,5$ rokov, čo je 10 dní.

Silu infekcie β budeme pri jednotlivých scenároch meniť. Časové jednotky premenných t, τ sú roky. Jednotky jednotlivých kompartmentov sú jedinci.

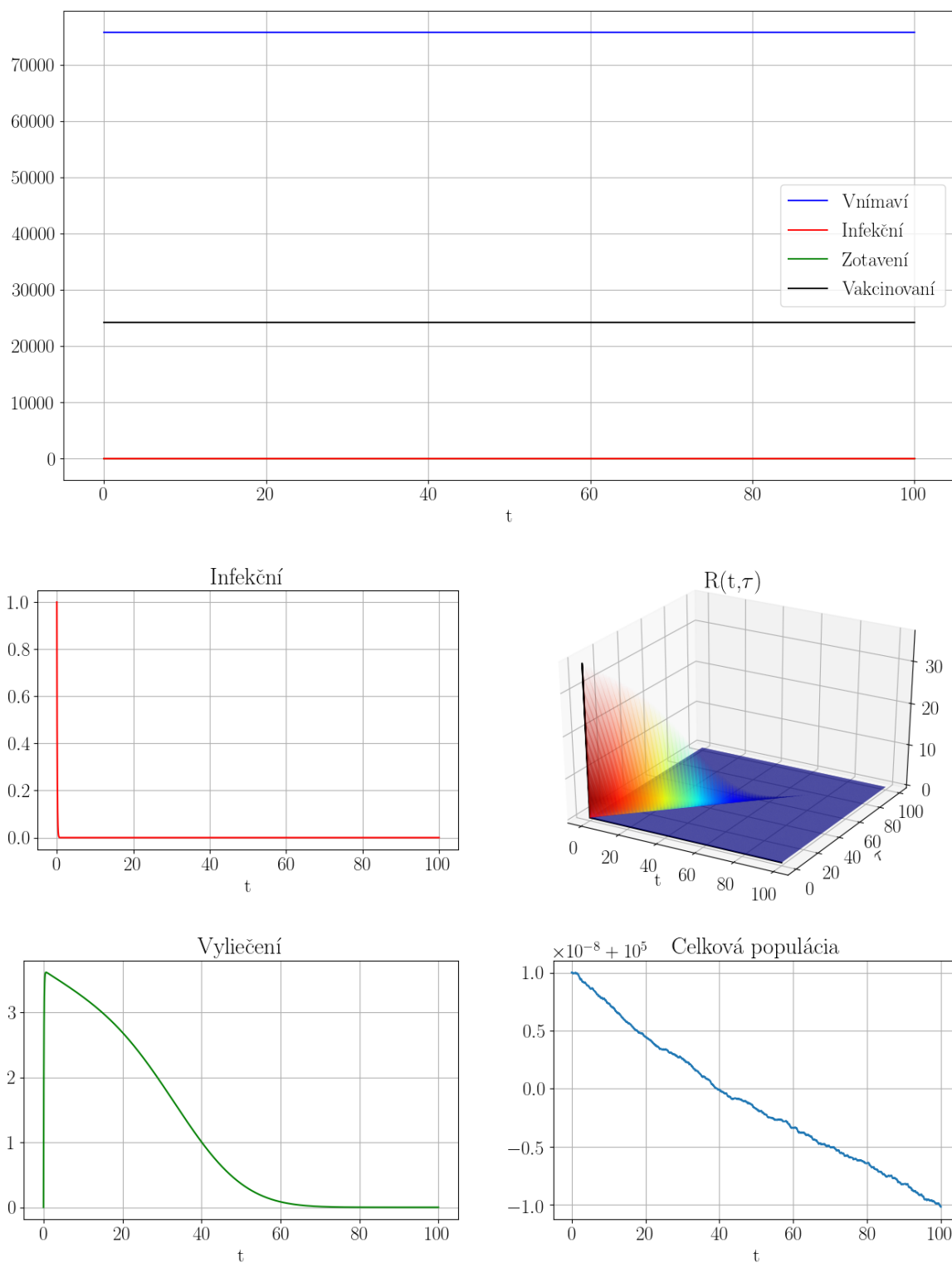
7.2 Výsledky nového modelu

Ako prvý scenár sme zvolili prípad prepuknutia choroby, čo sa dá zaručiť splnením podmienky (18) voľbou parametra $\beta = 50$. V druhom scenári sme zvolili prípad, v ktorom choroba neprepukne. Oproti prvému scenáru sme zmenili iba parameter β na hodnotu 35.

Zaujímavo sa vyvíjala hodnota $N(t) = S(t) + I(t) + R(t) + V(t)$. Pri voľbe parametrov $\nu = \mu$ sme očakávali, že ostane konštantná, avšak pozorovali sme oscilácie. Rozdiel maxima a minima tvoril $2,02 \cdot 10^{-8}$, čo možno v blízkosti čísla $N(0) = 100\,000$ počas 10 000 časových bodov výpočtu vysvetliť ako chyba počítačovej aritmetiky.



Obr. 6: Numerické riešenie modelu (49) - (52) pre $\beta = 50$. Hore: všetky kompartmenty spolu. Vľavo v strede: vývoj počtu infekčných. Vpravo v strede: Vývoj $R(t, \tau)$. Vľavo dole: celkový počet zotavených jedincov. Vpravo dole: celková populácia. Možno si všimnúť, že tvar krivky $I(t)$ zodpovedá tvaru okrajovej podmienky $R(t, 0)$.

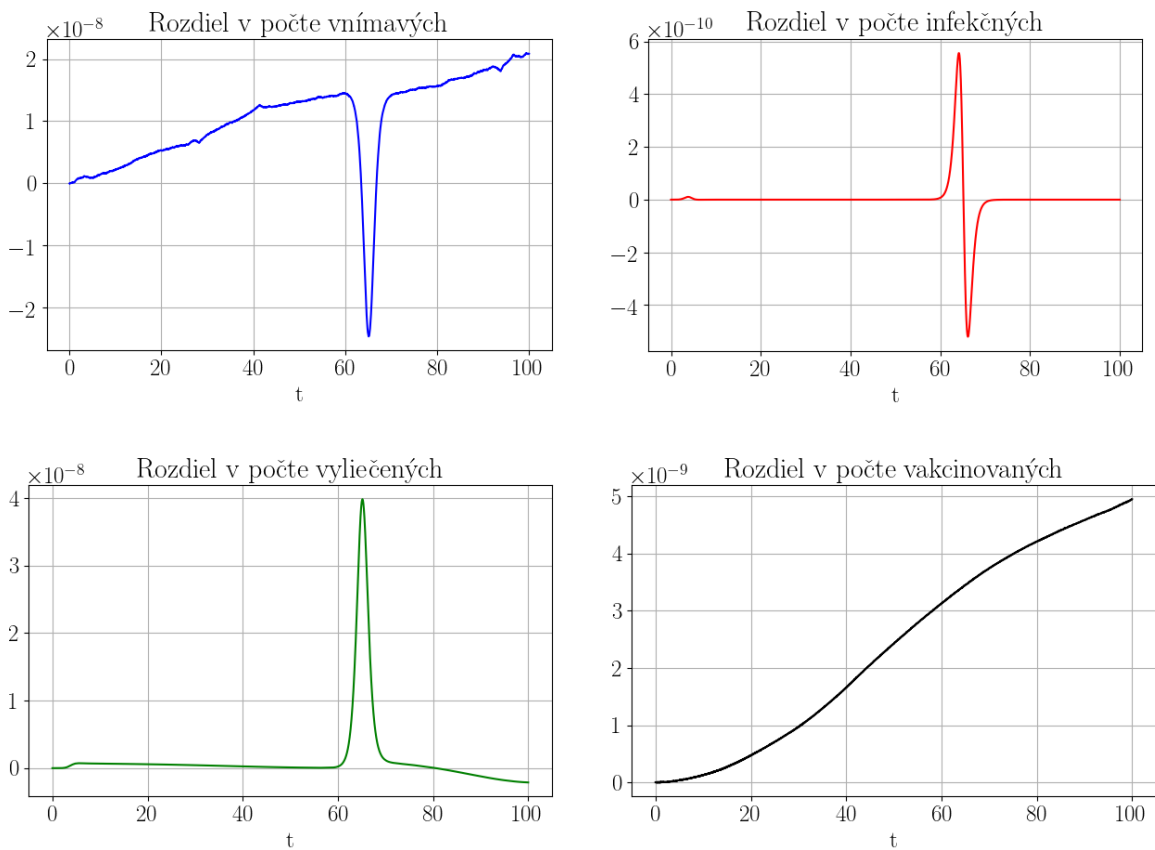


Obr. 7: Numerické riešenie modelu (49) - (52) pre $\beta = 35$. Hore: všetky kompartmenty spolu. Vľavo v strede: Vývoj počtu infekčných. Vpravo v strede: Vývoj $R(t, \tau)$. Vľavo dole: Celkový počet zotavených jedincov. Vpravo dole: celková populácia. Už po jednom roku je počet infekčných jedincov zanedbateľný. Dokopy sa nakazili menej ako štyria jedinci.

7.3 Porovnanie zjednodušeného a pôvodného modelu

V tejto časti porovnáme výsledky diskrétného modelu zjednodušeného diskrétného modelu. Hoci z matematického pohľadu sú ekvivalentné, z numerického hľadiska dostaneme výsledky, ktoré sa líšia.

Pre porovnanie sme zvolili prvý scenár z kapitoly 7.2, tj. parameter β bude mať hodnotu 50. Tento scenár je pre porovnanie vhodnejší, keďže prípad prepuknutia choroby popisuje viac dynamický dej. Veľkosť rozdielu medzi výsledkami zjednodušeného a pôvodného modelu zobrazuje obrázok 8. Vertikálne osi majú rôzne škálovanie. Pozorovaná chyba nepresiahla hodnotu 10^{-7} a tak ju vysvetľujeme ako chybu počítačovej aritmetiky.



Obr. 8: Rozdiel medzi numerickými výsledkami diskrétného modelu pred zjednodušením a pôm. Vľavo hore: rozdiel v počte vnímavých. Vpravo hore: rozdiel v počte infekčných. Vľavo dole: rozdiel v počte vyliečených. Vpravo dole: Rozdiel v počte vakcinovaných.

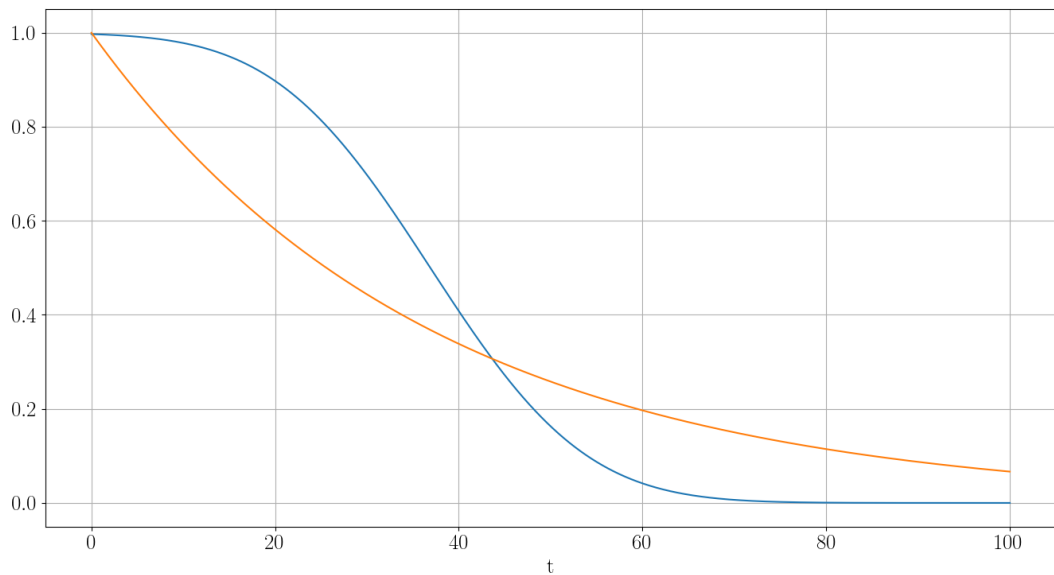
7.4 Porovnanie zjednodušeného modelu a SIRS modelu

V tejto časti porovnáme výsledky zjednodušeného diskrétného modelu (56) - (60) a SIRS modelu (9) - (12). Aby boli porovnania jednoduchšie, nebudeme rozlišovať jedincov, ktorí nadobudli imunitu z dôvodu vyliečenia z choroby a tých, ktorí nadobudli imunitu očkovaním. Celkový počet imúnnych jedincov v našom modeli vypočítame ako súčet počtu vyliečených a vakcinovaných $R(t) + V(t)$.

Parameter ubúdania imunity θ v SIRS modeli zvolíme tak, aby stredná dĺžka trvania imunity bola rovnaká ako v našom modeli. Keďže parameter θ reprezentuje prevrácenú hodnotu doby trvania imunity, jeho hodnota bude:

$$\theta = \frac{1}{\int_0^\infty P(\tau) d\tau} \doteq 0,0270.$$

SIRS model môžeme interpretovať ako model, ktorý sme odvodili, pokiaľ použijeme exponenciálnu krivku ubúdania imunity, ako sme ukázali v kapitole 5. Grafické porovnanie exponenciálnej krivky ubúdania imunity a krivky ubúdania imunity podľa vzťahu (13) možno nájsť na obrázku 9.



Obr. 9: Porovnanie exponenciálneho ubúdania imunity (oranžová) a ubúdania imunity podľa rovnice (13) (modrá).

Keďže exponenciálna krivka ubúdania imunity klesá spočiatku strmšie, počet vnímavých bude rásť rýchlejšie. To spôsobí, že sa skôr prekročí kritická hranica vnímavých $S_{krit} = N/R_0$

a skôr prepukne ďalšia vlna epidémie, ako sme odvodili v kapitole 3.2.1.

Počiatočnú podmienku SIRS modelu zvolíme tak, že vypočítame ekvilibrium bez prítomnosti infekcie a následne jedného vnímavého jedinca presunieme do kompartmentu infekčných. Počiatočná podmienka bude mať tvar:

$$S(0) = 78\,429,66$$

$$I(0) = 1$$

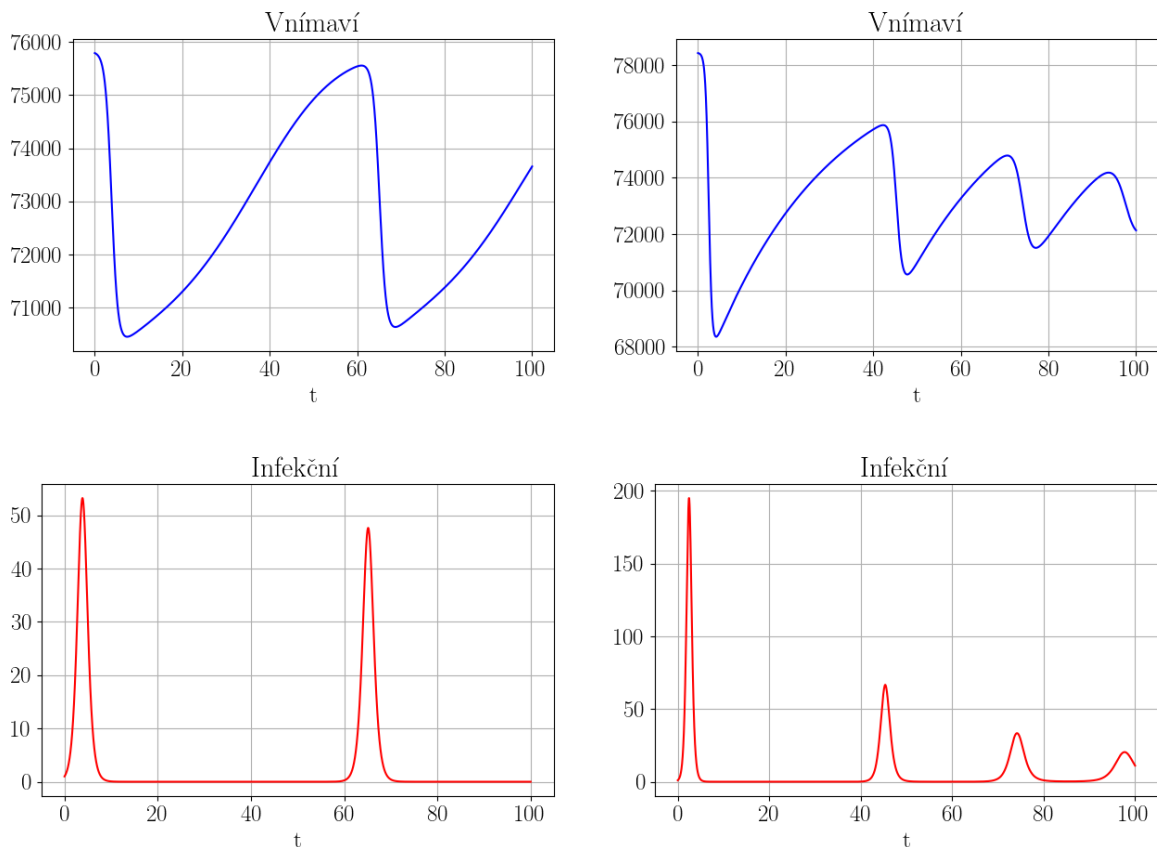
$$R(0) = 0$$

$$V(0) = 10\,418,58$$

$$N(0) = 100\,000.$$

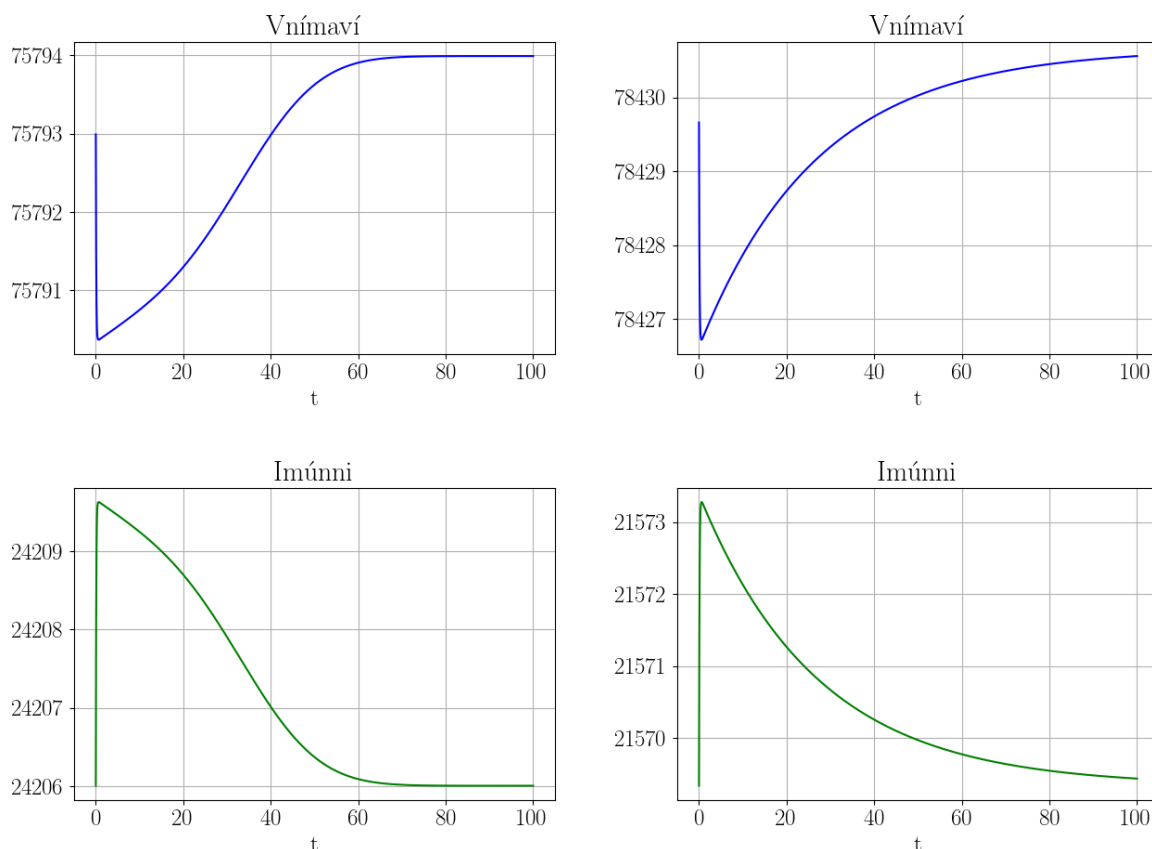
SIRS model budeme riešiť metódou Runge-Kutta 4. rádu.

Ako prvý scenár zvolíme parameter $\beta = 50$, teda prípad prepuknutia choroby. Grafické porovnanie výsledkov znázorňuje obrázok 10.



Obr. 10: V ľavom stĺpci: výsledky nového modelu. V pravom stĺpci: výsledky SIRS modelu. Hore: počet vnímavých. Dole: počet infekčných. Možno si všimnúť, že epidemiologické udalosti nastávajú v SIRS modeli častejšie.

Ako druhý scenár zvolíme parameter $\beta = 35$, teda prípad, že choroba neprepukne. Na tomto prípade bude najlepšie vidieť vplyv krivky ubúdania imunity na celkový počet vyliečených. V oboch prípadoch počet infekčných veľmi rýchlo klesne na nulu.



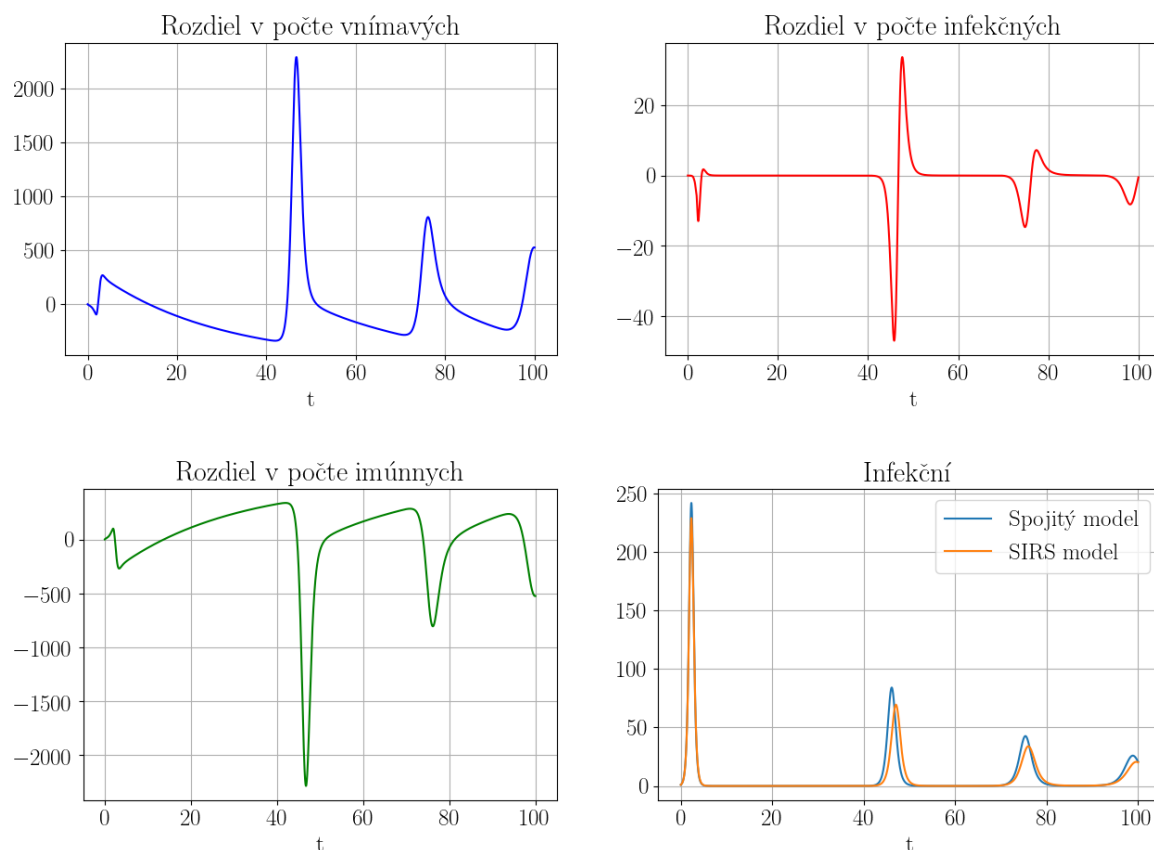
Obr. 11: V ľavom stĺpci: výsledky nového modelu. V pravom stĺpci: výsledky SIRS modelu. Hore: počet vnímavých. Dole: počet imúnnych. Ľavý dolný obrázok má podobný priebeh ako funkcia $P \exp(-\mu t)$, keďže počet imúnnych je konvolúcia tejto funkcie s úzkym píkom počtu infekčných jedincov v okolí bodu $t = 0$, ako na obrázku 7 v strede vľavo.

7.5 Porovnanie spojitého zjednodušeného modelu s exponenciálnou krivkou ubúdania imunity a SIRS modelu

V kapitole 5 sme ukázali, že pokiaľ v našom modeli zvolíme exponenciálnu krivku ubúdania imunity, dostaneme SIRS model. Na tomto mieste porovnáme numerické riešenia zjednodušeného spojitého modelu a SIRS modelu. Spojitý model budeme riešiť tak, ako sme popísali v kapitole 6.3. SIRS model budeme riešiť metódou Runge-Kutta 4.rádu. Hoci modely sú matematicky ekvivalentné, riešime ich rôznymi metódami a s rôznou diskretizačnou

chybou, preto očakávame rozličné výsledky.

Grafické znázornenie rozdielov medzi jednotlivými kompartmentami, ako aj graf počtu. Spojitý model poskytuje pesimistickejší odhad počtu nakazených. Píky infekcie sú vyššie o 5% – 20% a sú o niečo širšie.



Obr. 12: Rozdiel medzi numerickými výsledkami zjednodušeného spojitého modelu s exponenciálnou krivkou ubúdania imunity a SIRS modelu. Vľavo hore: rozdiel v počte vnímavých. Vpravo hore: rozdiel v počte infekčných. Vľavo dole: rozdiel v počte vyliečených. Vpravo dole: počet infekčných podľa zjednodušeného spojitého modelu (modrou) a SIRS modelu (oranžovou).

8 Záver

V práci sme predstavili niektoré epidemiologické modely. Predstavili sme SIRS model, ktorým sa modeluje šírenie infekčnej choroby. Odvodili sme nový deterministický model s dodatočnými predpokladmi ohľadom ubúdania imunity. Odvodili sme aj ekvivalentnú, no výpočtovo jednoduchšiu verziu modelu. Predstavili sme numerické metódy na riešenie nových modelov, pričom sme ukázali riešenia numerickými metódami prvého a druhého rádu. Taktiež sme ukázali, že v špeciálnom prípade je náš model zhodý so známym SIRS modelom.

Model pred zjednodušením je síce numericky náročnejší na vyriešenie, avšak ponúka ďalšie možnosti rozšírenia. Reprezentácia počet vyliečených jedincov ako funkcia dvoch premenných t a τ ponúka istú modifikáciu: $R(t, \tau)$ možno transformovať tak, že bude reprezentovať počet vyliečených jedincov, v čase t , ktorí majú hladinu protilátok τ . Transformovať treba aj okrajovú podmienku. Týmto spôsobom možno do modelu zahrnúť aj zvyšovanie imunity. Pri stretnutí imúnneho jedinca s infekčným sa totiž môže stať, že hladina jeho protilátok stúpne, čo v našom modeli nie je zachytené. Takéto modely môžu predstavovať námet budúcej výskumnej činnosti.

Medzi nevýhody modelov odvodených v tejto práci patrí, že využívajú homogenitu populácie. Druhou, oveľa väčšou nevýhodou je využívanie zákona veľkých čísel, ako bolo spomenuté v kapitole 3.3.1. Tieto predpoklady však v praxi nie sú vždy splnené. Napríklad v prvom scenári v kapitole 7.2 nastala druhá vlna epidémie, hoci v populácii sa podľa modelu nachádzalo menej než 10^{-8} infekčných jedincov, čo predstavuje menej ako $1/10^{13}$ populácie. Je zrejmé, že v praxi by takýto scenár nastať nemohol, hoci tento počet infekčných jedincov môže simulovať riziko importu infekcie zo zahraničia. Na riešenie problému spojeným so zákonom veľkých čísel je potrebné použiť inú triedu modelov ako napríklad celočíselné stochastické modely, ktoré možno riešiť pomocou gillespieho algoritmu.

Treťou nevýhodou modelu je jeho platnosť iba pokiaľ $\int_0^\infty P(\tau)d\tau < \infty$ alebo $\mu > 0$. V opačnom prípade nemáme zaručenú konvergenciu integrálov v rovniciach (63) a (64). Toto je však iba technický problém, nakoľko pre modelovanie dlhodobějších procesov sa musí zväziť vplyv populačnej dynamiky a tak je $\mu > 0$. Medzi dlhodobějšíe scenáre patria aj tie, pri ktorých majú jedinci imunitu dlhšie ako 20 rokov. V prípade krátkodobých

scenárov sa nekonečný integrál zmení na konečný integrál ohraničenej funkcie, ktorého kovergencia je zaručená.

Najdôležitejším poznatkom bolo, že záleží na tvare funkcie ubúdania imunity P . Pokiaľ je exponenciálna, tak ako v SIRS modeli, epidemiologické udalosti nastávajú častejšie ako keď použijeme funkciu P tak, ako sme ju predstavili v kapitole 3.1.

Zdrojové kódy k tejto práci sú v čase publikovania verejne dostupné na internetovej adrese <https://github.com/gasper6/SIRS-model>.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Babušíková J.: *Numerické modelovanie (numerické riešenie diferenciálnych rovníc)*, skriptá FMFI UK, dostupné na internete (25.4.2020) http://hore.dnom.fmph.uniba.sk/~babusikova/numerika4mef_cast1.pdf
- [2] Blackwood J. C., Childs L. M.: *An introduction to compartmental modeling for the budding infectious disease modeler*, Letters in Biomathematics, 5:1, 195-221, 2018
- [3] Dafilis M.P., Frascoli F., Wood J.G., McCaw J.M.: *The influence of increasing life expectancy on the dynamics of SIRS systems with immune boosting*, The ANZIAM Journal, 54(1-2) (2012), 50-63
- [4] Dai B., Chen Z. H., Liu Q. C., Wu T., Guo, C. Y. et al.: *Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China*, Bulletin of the World Health Organization, 69 (4), 415 - 423. WHO, 1991. Dostupné na internete (8.5.2020): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1934235/>
- [5] Dokumentácia k softvéru EMOD, dostupné na internete (7.5.2020): <https://idmod.org/docs/general/model-sir.html>
- [6] Ehrhardt M., Gašper J., Kilianová S.: *Mathematical Modeling of an SIR-based infectious disease model with vaccination and waning immunity*, Journal of Computational Science, Volume 37, October 2019
- [7] Gašper J.: *Numerické riešenie epidemiologických modelov*, bakalárska práca, FMFI UK, Bratislava, 2018 dostupné na internete (7.5.2020): <https://opac.crzp.sk/?fn=detailBiblioForm&sid=BCB1C6D618A1774C85DBC35E7FBF>
- [8] Hudečková H., Ševčovič D. et al.: *Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov ochorení preventabilných očkovaním*, IRIS, Bratislava, 2017
- [9] Jones J. H.: *Notes on $\mathcal{R}_0$* , výukový materiál Standfordskej univerzity (2007), dostupné na internete (29.1.2018): <https://web.stanford.edu/%7Ejhhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf>

- [10] Kermack W. O., McKendrick A. G.: *A contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, Proceedings of the Royal Society of London, Vol. 115 (1927), 700-721
- [11] Kučmínová E.: *SIR model heterogénnej populácie*, bakalárska práca, FMFI UK, Bratislava, 2014, dostupné na internete (7.5.2020): <https://opac.crzp.sk/?fn=detailBiblioForm&sid=C7DA6C94B65F4BF84A605CFAED0E>
- [12] Lee M. S., Nokes D. J.: *Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies*, Bull. World Health Org. 79(7) 615-624, (2001)
- [13] McKendrick A. G.: *Application of Mathematics to medical problems*, Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society, (44) 98-130 (1926)
- [14] Mossong J., Nokes D.J., et al.: *Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity*, Am. J. Epidem. 150(11) 1238-1249, (1999)
- [15] Nakata Y., Inaba H., et al.: *Stability of epidemic models with waning immunity*, SUT J. Math. 50 205-245, (2014)
- [16] Rouder V., Becker N.G., Hethcote H.W.: *Waning immunity and its effects on vaccination schedules*, Math. Biosci. 124, 59-82, (1994)
- [17] Verejná databáza údajov STATdat., Prehľad stavu a pohybu obyvateľstva, dostupné na internete (11.5.2020): <http://statdat.statistics.sk>
- [18] Vynnycky E., White R. G.: *An Introduction to Infectious Disease Modelling*, Zbierka riešených príkladov z matematickej epidemiológie, Oxford University Press, New York, 2010
- [19] Woolhouse M. E., Haydon D. T., Pearson A., Kitching R.P.: *Failure of vaccination to prevent outbreaks of foot-and-mouth disease*. Epidemiol Infect. 116(3), (1996)
- [20] Zibolenová J., Chladná Z. et al.: *Estimation of the Population Susceptibility Against Measles in Slovakia*, Cent. Eur. J. Public Health 25(1) 46-54, (2017)