

Luděk Berec

Když se matematika potká s biologií: matematická epidemiologie

Pokroky matematiky, fyziky a astronomie, Vol. 63 (2018), No. 2, 91–107

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/147326>

Terms of use:

© Jednota českých matematiků a fyziků, 2018

Institute of Mathematics of the Czech Academy of Sciences provides access to digitized documents strictly for personal use. Each copy of any part of this document must contain these *Terms of use*.



This document has been digitized, optimized for electronic delivery and stamped with digital signature within the project *DML-CZ: The Czech Digital Mathematics Library*
<http://dml.cz>

Když se matematika potká s biologií: matematická epidemiologie

Luděk Berec

Abstrakt. Středověká morová epidemie způsobila smrt asi 17–22 % světové populace, z toho asi 30–60 % evropské populace, a trvalo zhruba 200 let, než se světová populace vrátila na svou původní úroveň. Epidemie dnes často zmiňované španělské chřipky v letech 1918–1920 vedla ke smrti přibližně 3–5 % světové populace. Svědky méně závažných, avšak stále dramatických epidemií jsme i v současnosti. Pandemie těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) mezi roky 2002 a 2004, pandemie prasečí chřipky způsobené kmenem H1N1 v letech 2009–2010, či nedávná epidemie eboly v západní Africe nám neustále připomínají, že boj proti infekcím přes úspěšné vymýcení pravých neštovic zdaleka nekončí. Naopak, objevují se nové nemoci, ale také rezistentní kmeny nemocí známých. Už dlouho je naším pomocníkem při snaze porozumět šíření infekcí a bojovat s nimi také matematika. Představíme si průkopníky matematické epidemiologie, ale také moderní aplikace matematických modelů dynamiky infekčních nemocí pro kontrolu škůdců či tvorbu plánů pro zvládnutí potenciálních chřipkových pandemií.

1. Na počátku byl Bernoulli (a d’Alembert)

Daniel Bernoulli (1700–1782) se sice narodil do rodiny významných matematiků, otce Johanna a strýce Jacoba, avšak jeho otec si z něj dalšího matematika nepřál, a tak Daniel vystudoval medicínu. Přestože se postupně stal profesorem botaniky, fyziologie a fyziky, studoval i matematiku. A v roce 1760 poslal do Akademie věd v Paříži práci, zabývající se otázkou, zda by se proti pravým neštovicím měla podporovat inokulace¹, přestože občas způsobovala smrt. Konkrétně šlo o to odhadnout, o kolik se zvýší střední délka života v případě, že eliminujeme pravé neštovice jako příčinu smrti. Inokulace byla známá z Asie a používaná také v Anglii, ve Francii však vyvolala velkou polemiku. Bernoulli byl proto požádán, zda by se na tento problém nemohl podívat matematicky.

Bernoulli měl k dispozici specifickou úmrtnostní tabulku udávající, kolik osob z počáteční skupiny P_0 nově narozených jedinců se dožilo daného věku, a zajímalo ho, jak by tato tabulka vypadala, kdyby se v populaci nevyskytovaly pravé neštovice. Pro svůj model Bernoulli formuloval tři základní předpoklady [11], [3]: (1) nově nakažení jedinci zemřou s pravděpodobností p , (2) lidé, kteří nemoc přežijí (s pravděpodobností $1 - p$), získají celoživotní imunitu, (3) je-li dx nějaký krátký časový interval pak pravděpodobnost, že se jedinec nakazí mezi věkem x a $x + dx$, je $q dx$. Označme $S(x)$ počet

¹Zvaná také variolace nebo variolizace. Jedná se o dobrovolnou nákazu méně virulentní formou nemoci za účelem prevence proti následnému možnému nakažení mnohem virulentnější formou.

Doc. Ing. LUDĚK BEREC, Dr., Biologické centrum AV ČR a Přírodovědecká fakulta JU v Českých Budějovicích, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice, e-mail: berec@entu.cas.cz

jedinců ze sledované skupiny, kteří dosáhli věku x a nikdy se nenakazili, a $R(x)$ počet jedinců ve věku x , kteří se sice nakazili, ale přežili. Zřejmě platí $S(0) = P_0$ a $R(0) = 0$. Je-li tedy pravděpodobnost úmrtí jedince z jiných příčin než na pravé neštovice mezi věkem x a $x + dx$ rovna $m(x) dx$, popisuje dynamiku počtu nenakažených jedinců diferenciální rovnice²

$$\frac{dS}{dx} = -qS - m(x)S. \quad (1)$$

Člen qS v rovnici (1) modeluje rychlost úbytku zdravých jedinců v důsledku nákazy. Během intervalu $(x, x+dx)$ tak na následky neštovic zemře $pqS dx$ a přežije $(1-p)qS dx$ lidí³ a také zemře $m(x)R dx$ již uzdravených jedinců. Máme tedy

$$\frac{dR}{dx} = (1-p)qS - m(x)R \quad (2)$$

a po sečtení obou rovnic

$$\frac{dP}{dx} = -pqS - m(x)P, \quad (3)$$

kde $P(x) = S(x) + R(x)$ je celkový počet jedinců ve věku x . Z těchto rovnic Bernoulli odvodil pro porpci lidí věku x , kteří se stále nenakazili⁴ [11], [3], vztah

$$\frac{S(x)}{P(x)} = \frac{1}{(1-p)e^{qx} + p}. \quad (4)$$

Bernoulli odhadl parametry svého modelu jako $p = q = 1/8$ [3] a z předchozí rovnice a znalosti $P(x)$ z úmrtnostní tabulky mohl spočítat $S(x)$ a odtud počet lidí, kteří zemřeli na neštovice mezi věkem x a $x + 1$ jako $pq \int_x^{x+1} S(t) dt$ ⁵. Součtem úmrtí přes všechny věkové kategorie nakonec určil, že na neštovice zemře 101 lidí z původních $P_0 = 1300$ osob. Hodnoty $P(x)$ z použité úmrtnostní tabulky (tab. 2.1 na straně 7 práce [3]) a hodnoty $S(x)$ spočtené ze vztahu (4) ukazuje obr. 1.

Bernoulli dále uvažoval, že pokud se každý při narození nechá inokulovat a inokulace není smrtelná, bude pro dynamiku počtu jedinců platit

$$\frac{dQ}{dx} = -m(x)Q, \quad Q(0) = P_0. \quad (5)$$

Kombinací rovnic (3) a (5) lze eliminovat funkci m a dojít ke vztahu

$$Q(x) = \frac{P(x)}{1 - p + pe^{-qx}}. \quad (6)$$

Hodnoty $Q(x)$ spočtené ze vztahu (6) na základě hodnot $P(x)$ ukazuje taktéž obr. 1.

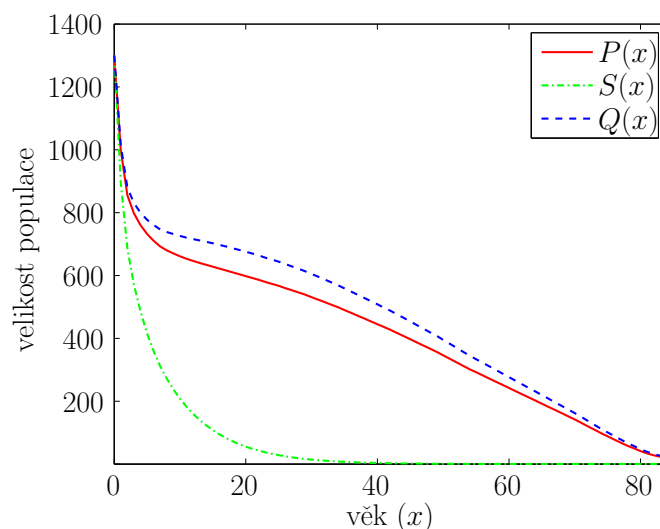
Střední délka života za přítomnosti neštovic je rovna $E_P = \frac{1}{P_0} \int_0^\infty P(x) dx$, což odpovídá 26 letům a 7 měsícům, kdežto střední délka života bez neštovic je $E_Q =$

²V matematické epidemiologii, ale i v jiných oblastech matematické biologie, se k popisu derivace užívá Leibnizova notace $\frac{df}{dx}$ místo Lagrangeovy notace $f'(x)$.

³Předpokládáme-li jako Bernoulli, že délka trvání nemoci je mnohem kratší než délka života.

⁴Označíme-li $f(x) = S(x)/P(x)$, pak kombinací výše uvedených vztahů získáme $df/dx = -qf + pqf^2$, $f(0) = 1$. To je diferenciální rovnice, kterou dnes nazýváme Bernoulliho a kterou vyřešil Danielův strýc Jacob.

⁵Což aproximoval jako $pq(S(x) + S(x+1))/2$.



Obr. 1. Bernoulliho model inokulace. Hodnoty $P(x)$ pocházejí z použité úmrtnostní tabulky (tab. 2.1 na straně 7 práce [3]), hodnoty $S(x)$ jsou spočteny ze vztahu (4) a hodnoty $Q(x)$ jsou spočteny ze vztahu (6). Použité parametry: $p = q = 1/8$

$= \frac{1}{Q_0} \int_0^\infty Q(x) dx$, což dává 29 let a 8 měsíců, čili nárůst o více než 3 roky. Pokud nyní předpokládáme, že $p' < p$ je pravděpodobnost úmrtí na neštovice způsobené inokulací, je střední délka života bez nemoci rovna $(1 - p')E_Q$, a tedy inokulace bude mít smysl, pokud $p' < 1 - E_Q/E_P \approx 0,11$. Hodnota p' ve své době nebyla známá, ale Bernoulli ji odhadoval na méně než 1 %. Jeho výpočty tedy užití inokulace jednoznačně podporovaly.

Bernoulliho práci krátce po jejím zaslání do pařížské Akademie věd kritizoval d'Alembert (1717–1783), přičemž navrhl jiné řešení.⁶ Je-li $v(x)$ mortalita na následky neštovic a $m(x)$ mortalita kvůli jiným příčinám, platí

$$\frac{dP}{dx} = -v(x)P - m(x)P, \quad P(0) = P_0. \quad (7)$$

Kombinací rovnic (5) a (7) lze opět eliminovat funkci m a dojít ke vztahu

$$Q(x) = P(x) \exp\left(\int_0^x v(y) dy\right). \quad (8)$$

D'Alembertovo řešení ve skutečnosti není ve sporu s Bernoullim, využívá jen jiný typ informace (mortalita v místo parametrů p, q) a nabízí alternativní řešení studované otázky, které je navíc obecnější a jde nad rámec imunizujících infekcí. Bernoulliho metoda však poskytuje vhléd do mechanismu infekce. Navzdory své kritice však také

⁶Kritizoval zejména fakt, že parametry p a q jsou nezávislé na věku x . Navíc se k Bernoulliho práci musel dostat neoficiálně, což zase kritizoval Bernoulli, neboť d'Alembertova kritika byla publikována o 5 let dříve [10] než vlastní Bernoulliho práce [5].

d'Alembert byl na straně inokulace [3]. Přesto ve Francii nebyla inokulace ve velké míře nikdy prováděna.⁷

Bernoulli vytvořil něco, co lze nazvat prvním složkovým (kompartmentovým) modelem infekční nemoci. Po této práci už Bernoulli žádný epidemiologický problém neřešil. O něco později pak Duvillard a Laplace zobecnili Bernoulliho rovnici (6) pro parametry p a q závislé na věku:

$$Q(x) = \frac{P(x)}{1 - \int_0^x p(y)q(y)e^{-\int_0^y q(z)dz} dy}. \quad (9)$$

V práci [11] je Bernoulliho řešení představeno uceleně a v obecnější formě, zahrnující taktéž rovnici (9).

2. Sir Ronald Ross a Nobelova cena za výzkum malárie

Ronald Ross (1857–1932) vystudoval lékařství v Londýně a poté pracoval v Indian Medical Service. Měl spoustu volného času, a tak kromě psaní básní se jako samouk věnoval také matematice. Po následném studiu veřejného zdraví a bakteriologie se začal věnovat malárii, což jej nakonec přivedlo k objevu, že malárie se přenáší komářími bodnutími a ne pitím vody kontaminované komáři. V roce 1902 získal za svůj výzkum malárie Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu.⁸ Cestoval po světě a propagoval boj proti malárii prostřednictvím redukce počtu komárů. V roce 1911 byl povýšen do šlechtického stavu.

Přestože objevil cestu přenosu malarických parazitů a ze své zkušenosti věděl, že redukce komářích populací vede ke snížení počtu nemocných, nebyl si tak úplně jistý tím, zda lze touto cestou malárii vymýtit. Pokusil se proto přenos malárie modelovat. Jeden z jeho modelů sestává ze dvou diferenciálních rovnic a stal se základem pro mnoho současných modelů infekcí přenášených mezi lidmi prostřednictvím jiného živočišného druhu. Tento model předpokládá konstantní populaci lidí N a komárů n v dané oblasti a modeluje rychlost změny počtu infikovaných lidí $I(t)$ a komárů $i(t)$. Ross předpokládal, že během krátkého časového intervalu dt bodne každý infikovaný komár $b dt$ lidí, jejichž poměrná část $(N - I)/N$ není infekční a je náchylná k přenosu infekce. Je-li pravděpodobnost přenosu infekce z komára na člověka při bodnutí p' , dostáváme $bp'i(N - I)/N dt$ nově infikovaných lidí v intervalu $(t, t + dt)$. Ross dále

⁷Problém nakonec ztratil relevanci, když Edward Jenner ke konci 18. století objevil, že inokulace lidí kravskými neštovicemi chrání před pravými neštovicemi a je bezpečná. Tato metoda, známá jako vakcinace (z latinského vacca = kráva) se pak rychle šířila Evropou.

⁸Udělení této Nobelovy ceny je dodnes považováno za kontroverzní. Ross jako první ukázal, že parazit *Plasmodium relictum* odpovědný za ptačí malárii se přenáší bodnutími komára. Naproti tomu italský lékař a zoolog Giovanni Battista Grassi (1854–1925) přišel jako první s myšlenkou, že některá stadia malarických parazitů rodu *Plasmodium* se musejí vyvíjet v bílých krvinkách, a nedlouho poté se svými kolegy popsal úplné životní cykly několika těchto parazitů (včetně těch odpovědných za malárii u člověka) a jejich vývojová stadia v komárech rodu *Anopheles*. Grassi také ukázal, že u lidí přenáší malárii pouze komáří samice. Původně chtěl Nobelův výbor tuto cenu udělit společně Rossovi i Grassimu, avšak Ross spustil proti Grassimu pomlouvačnou kampaň. Jako „neutrální arbitř“ byl jmenován Robert Koch a ten se přiklonil na stranu Rosse s tím, že Grassi si cenu nezaslouží. Podle dnešních standardů udělování Nobelovy ceny by ji nejspíše získali oba.

předpokládal, že během stejného časového intervalu se uzdraví $aI dt$ lidí, a tak

$$\frac{dI}{dt} = bp'i \frac{N-I}{N} - aI. \quad (10)$$

Podobně během doby dt bodne každý neinfikovaný komár $b dt$ lidí, z nichž poměrná část I/N je infekční. Je-li pravděpodobnost přenosu infekce z člověka na komára při bodnutí p , dostáváme $bp(n-i)I/N dt$ nově infikovaných komárů. Během stejného časového intervalu pak za předpokladu, že infekce neovlivňuje mortalitu komárů, zemře $mi dt$ infikovaných komárů, a tak

$$\frac{di}{dt} = bp(n-i) \frac{I}{N} - mi. \quad (11)$$

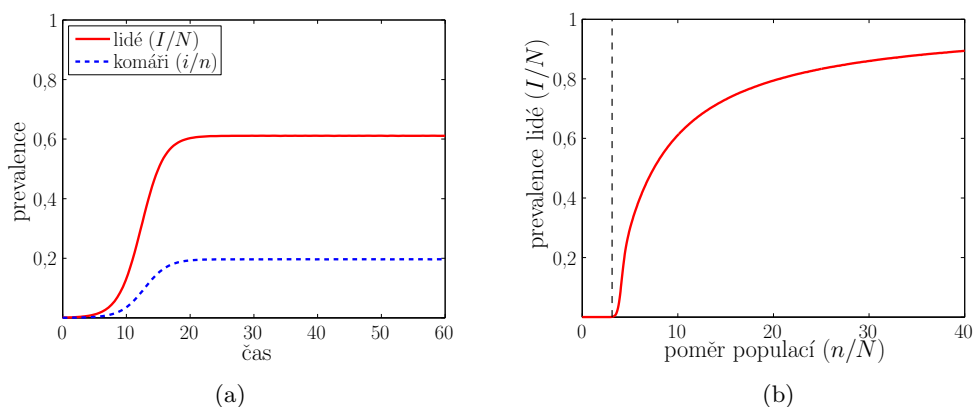
Protože malárie je v infikovaných oblastech endemická (tedy neustále přítomná, na rozdíl od epidemické infekce, která se objeví a ustoupí), zajímal Rosse pouze stacionární stav tohoto systému, pro který platí $dI/dt = di/dt = 0$. Kromě triviálního stacionárního stavu bez malárie, $I^* = i^* = 0$, existuje také netriviální stacionární stav:

$$I^* = N \frac{1 - amN/(b^2 pp'n)}{1 + aN/(bp'n)}, \quad i^* = n \frac{1 - amN/(b^2 pp'n)}{1 + m/(bp)} \quad (12)$$

(obr. 2a). Platí-li $I^* > 0$ a $i^* > 0$, odpovídá tento stav endemické přítomnosti malárie v lidské i komární populaci. To nastane, pokud je poměr počtu komárů k počtu lidí vyšší než kritická hodnota,

$$\frac{n}{N} > \frac{a m}{b^2 pp'} \quad (13)$$

(obr. 2b). Pokud tedy populaci komárů dostatečně zredukujeme, malárie by měla zmizet. A to je přesně to, co chtěl Ross svým modelem ukázat.



Obr. 2. Rossův model přenosu malárie. (a) Časový průběh malárie popsáný modelem (10)–(11); $N = 1000$, $n = 10000$. (b) Prevalence infekce I/N (podíl nakažené populace) mezi lidmi jako funkce poměru n/N mezi velikostí komární a lidské populace. Čárkovaná čára vyznačuje kritickou hodnotu $am/(b^2 pp')$. Parametry: $b = 2$, $p = p' = 0,2$, $a = 0,5$, $m = 1$

Ross, třebaže lékař a matematik-amatér, prosazoval názor, že matematika by měla obecně v epidemiologii hrát významnou roli, jinak nemůžeme epidemiologii pokládat za dostatečně vědeckou. Nestačí pouze vědět, že dané faktory danou nemoc ovlivňují, musíme umět tento vliv kvantitativně odhadnout. Například v jeho modelu nestačí vědět, že redukce množství komárů sníží prevalenci malárie (podíl nakažené populace) mezi lidmi – důležitější je vědět o kolik. Snížíme-li populaci komárů například na jednu polovinu, o kolik se sníží prevalence malárie mezi lidmi? A je možné snížit množství komárů tak, aby malárie zcela zmizela? Jedině matematika se zdá být v hledání odpovědi na tyto otázky dostatečně efektivním nástrojem.

3. McKendrick a Kermack, otcové zakladatelé

Práce Bernoulliho a Rosse řešily konkrétní aktuální otázku. Za opravdový start matematické epidemiologie jakožto disciplíny tak zřejmě můžeme považovat obecné práce A. G. McKendricka a W. O. Kermacka. Anderson Gray McKendrick (1876–1943) vystudoval medicínu a podobně jako Ronald Ross se nejen přidal k Indian Medical Service, ale také studoval matematiku a v roce 1926 se stal členem matematické společnosti v Edinburghu. Dokonce se připojil k Rossovi na misi do Sierry Leone, kde spolu bojovali proti malárii. Později se vrátil do Indie, kde se snažil omezovat výskyt úplavice v místní věznicí a zabýval se imunizací proti vzteklině. William Ogilvy Kermack (1898–1970), vystudovaný chemik, začal spolupracovat s McKendrickem na matematickém modelování epidemií,⁹ což vyústilo v sérii článků zásadních pro budoucí matematickou epidemiologii [18], [19], [20].

V roce 1926 publikoval McKendrick spojitý, avšak stochastický model epidemie. Předpokládal, že z pohledu infekce prochází jedinec třemi stadii: náchylný (S) – nemocný (I) – uzdravený (R).¹⁰ Dále po vzoru Rosse předpokládal, že pravděpodobnost, že během malého časového intervalu dt dojde právě k jedné infekci, je rovna $\beta SI dt$ a pravděpodobnost, že během malého časového intervalu dt se právě jeden jedinec uzdraví, je rovna $\gamma I dt$. Avšak místo toho, aby na základě této úvahy sestavil podobně jako Bernoulli či Ross systém obyčejných diferenciálních rovnic, podíval se na dynamiku tohoto systému jako na náhodný proces.¹¹ Jednou z nezodpovězených otázek té doby bylo, zda epidemie skončí, až když se všichni jedinci v populaci nakazí, či zda je možné, aby epidemie skončila, aniž by se všichni jedinci v populaci nakazili. McKendrick tedy odvodil vztah pro pravděpodobnost $q_{I,R}$, že populace během epidemie projde stavem (I, R) , a zajímal se speciálně o pravděpodobnost, že se během epidemie nakazí přesně R jedinců, tedy hodnoty $(q_{0,R})_{0 \leq R \leq N}$. Protože do stavu (I, R) se můžeme dostat ze stavu $(I - 1, R)$, pokud se jeden zdravý jedinec nakazí, nebo ze stavu $(I + 1, R - 1)$, pokud se jeden nemocný jedinec uzdraví, platí pro pravděpodobnost

⁹Bernoulli, Ross, McKendrick i Kermack byli lékaři či přírodovědci, avšak všichni se zároveň zajímali o matematiku a publikovali matematické či biomatematické práce. To značně kontrastuje se současným stavem výuky matematiky na vysokých školách v České republice, kdy se na lékařských fakultách matematika nevyučuje vůbec a pro biologické obory na přírodovědeckých fakultách se výuka matematiky omezuje.

¹⁰Standardní označení S pro počet náchylných jedinců pochází z angl. slova „susceptible“, I pro počet infekčních jedinců z angl. slova „infectious“ a R pro počet uzdravených či zemřelých jedinců z angl. slov „recovered“ či „removed“.

¹¹Definováním pravděpodobností výskytu událostí během malého časového intervalu dt vlastně formulujeme určitý (nehomogenní) Poissonův proces [24].

$q_{I,R}$ vztah

$$q_{I,R} = q_{I-1,R}P((I-1, R) \rightarrow (I, R)) + q_{I+1,R-1}P((I+1, R-1) \rightarrow (I, R)), \quad (14)$$

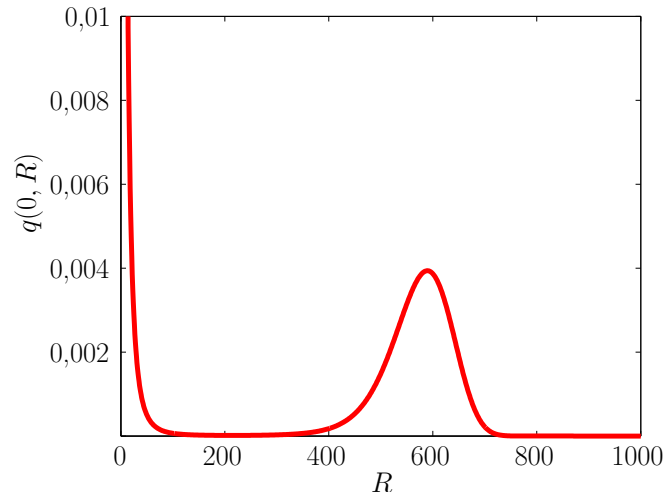
kde $P((A, B) \rightarrow (C, D))$ je pravděpodobnost přechodu z nějakého stavu (A, B) do nějakého stavu (C, D) . První sčítanec ve vztahu (14) má pochopitelně smysl pouze pokud $I > 0$ a druhý sčítanec jen pro $R > 0$. Protože pravděpodobnost, že se jeden zdravý jedinec během malého časového intervalu dt nakazí, je rovna $\beta SI dt = \beta(N - I - R)I dt$ a pravděpodobnost, že se jeden nemocný jedinec během doby dt uzdraví, je rovna $\gamma I dt$, je pravděpodobnost přechodu ze stavu $(I-1, R)$ do stavu (I, R)

$$P((I-1, R) \rightarrow (I, R)) = \frac{\beta(N - I - R)I dt}{\beta(N - I - R)I dt + \gamma I dt} = \frac{\beta(N - I - R)}{\beta(N - I - R) + \gamma} \quad (15)$$

a analogicky pravděpodobnost přechodu ze stavu $(I+1, R-1)$ do stavu (I, R)

$$P((I+1, R-1) \rightarrow (I, R)) = \frac{\gamma I dt}{\beta(N - I - R)I dt + \gamma I dt} = \frac{\gamma}{\beta(N - I - R) + \gamma}. \quad (16)$$

O případném vypuknutí epidemie můžeme uvažovat pouze v případě, že do jinak zdravé populace vstoupí alespoň jeden infekční jedinec. Volíme tedy počáteční podmínky $I(0) = 1$ a $R(0) = 0$. To implikuje $q_{1,0} = 1$ a následně umožňuje spočítat $(q_{I,0})_{2 \leq I \leq N}$, $(q_{I,1})_{0 \leq I \leq N-1}$, $(q_{I,2})_{0 \leq I \leq N-2}$ až $q_{0,N}$. Příklad průběhu pravděpodobnosti, že se během epidemie nakazí přesně R jedinců, tedy $(q_{0,R})_{0 \leq R \leq N}$, ukazuje obr. 3. Infekce může díky náhodě vymřít brzy po vypuknutí epidemie a pak dosáhneme pouze malých R , nebo se rozběhne a nakonec ustoupí díky nedostatku příležitostí nakazit další náchylné jedince. Ve druhém případě je pro námi zvolené parametry nejpravděpodobnější hodnota R na konci epidemie lehce pod 600, což si potvrdíme o něco později v odpovídajícím deterministickém modelu.



Obr. 3. McKendrickův stochastický model. Numericky vypočtené pravděpodobnosti $(q_{0,R})_{0 \leq R \leq N}$, že se během epidemie nakazí přesně R jedinců. Parametry: $N = 1000$, $\beta = 0,00075$ a $\gamma = 0,5$

Deterministickou verzi právě představeného stochastického modelu sestavil McKendrick spolu s Kermackem ve své první společné práci [18]. Tento model přináší mnohem komplexnější pohled na průběh epidemií a tvoří základní stavební kámen současné matematické epidemiologie. Začněme slovním popisem průběhu epidemie běžné sezónní chřipky. Zpočátku každého roku nejprve slyšíme, jak narůstá počet chřipkových onemocnění, jak je na spadnutí chřipková epidemie, jak právě vypukla, jak brzy dosáhne či dosáhla vrcholu, jak je na ústupu, až nakonec jak dá zase na přibližně devět měsíců téměř všem pokoj. Jsme tak svědky jakési časové epidemické vlny, která se přežene a u které nás zejména zajímá, za jakých podmínek vzniká, jak vysoký bude její vrchol, jak dlouho potrvá a kolik nakonec zasáhne lidí. Základní model za touto vlnou je vlastně až neuvěřitelně jednoduchý.

Uvažujme populaci o velikosti N , v níž jsou na počátku všichni jedinci k dané infekci náchylní a do které vstoupí jeden či několik málo nemocných. Tito během doby, kdy jsou infekční (tedy než se uzdraví či zemřou), mohou některé náchylné jedince nakazit a tito pak nemoc šíří dále. Jak bude vypadat dynamika takového systému? Opět rozdělme populaci na náchylné (S), nemocné (I) a uzdravené (R) jedince a předpokládejme, že všichni náchylní jedinci jsou ve své náchylnosti k získání infekce stejní, všichni infekční jedinci mají stejnou schopnost náchylné jedince nakazit a jedinci mohou v zásadě interagovat každý z každým. K přenosu infekce je třeba, aby se náchylní a infekční jedinci setkali a zřejmě nejjednodušší předpoklad je, že počet náchylných jedinců, kteří během nějakého krátkého časového intervalu dt onemocní, je úměrný množství infekčních jedinců v populaci; rychlost, s jakou přibývají infekční jedinci, je tak βSI . K uzdravení není v zásadě třeba žádné interakce, a tak rychlost, s jakou se infekční jedinci uzdravují, můžeme v nejjednodušším případě modelovat jako úměrnou jejich počtu: γI . Předpokládáme-li dále, že uzdravení jedinci získávají dlouhodobou imunitu, a uvažujeme-li krátkou dobu trvání epidemie (narození a případnou smrt z jiných příčin tak můžeme ignorovat), žádné další procesy modelovat nepotřebujeme. Protože jedinci, kteří opustí třídu S , se objeví ve třídě I , a jedinci, kteří opustí třídu I , se objeví ve třídě R , bude náš model vypadat následovně:

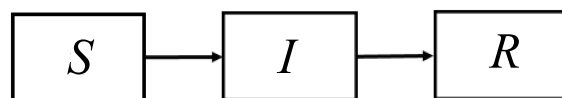
$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I.\end{aligned}\tag{17}$$

Všimněte si, že pro model (17) triviálně platí

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0,\tag{18}$$

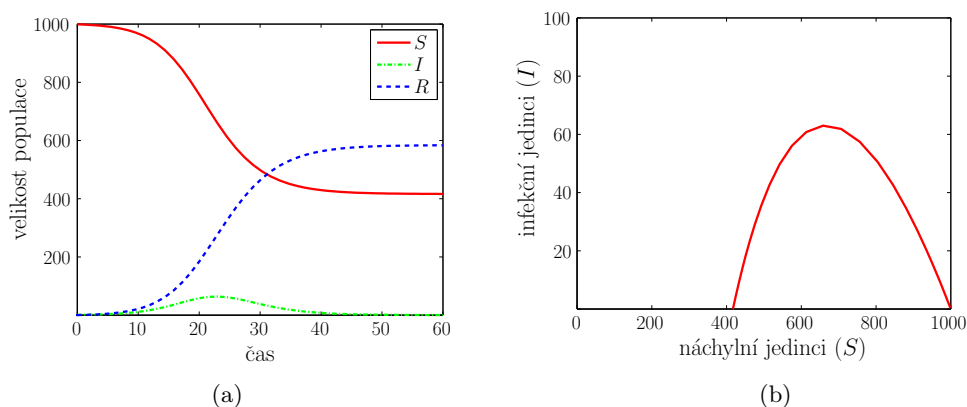
a tedy velikost populace N v modelu (17) je v čase neměnná.

Model (17), složený ze tříd S , I a R , se nazývá *SIR model*. V matematické epidemiologii se modely často popisují zkratkami, kde jednotlivá písmena znamenají modelové třídy a jejich pořadí udává směr postupu mezi jednotlivými třídami. Tyto třídy a přesuny mezi nimi lze také názorněji zobrazit pomocí schematických diagramů. Obrázek 4 ukazuje takový diagram pro SIR model (17), obr. 6 pak pro chřipkový model (23), o kterém si řekneme později.



Obr. 4. Schematický diagram jednotlivých modelových tříd a přesunů mezi nimi pro SIR model (17)

Analýza SIR modelu (17) mimo jiné umožňuje určit, za jakých podmínek vypukne epidemie, a pokud vypukne, jak silná bude, tedy kolik jedinců bude infekčních na vrcholu epidemie a kolik jich celkem onemocní. Epidemie v systému s počátečními podmínkami $I(0) = \epsilon$ pro nějaké malé $\epsilon > 0$, $S(0) = N - \epsilon$ a $R(0) = 0$ vypukne, bude-li počet infekčních jedinců v populaci růst, tedy bude-li pro $t \approx 0$ platit $dI/dt > 0$. To nastane pro $\beta N/\gamma > 1$ a tedy $N > \gamma/\beta$.¹² Číslo $R_0 = \beta N/\gamma$ se nazývá základní reprodukční číslo a má zajímavou praktickou interpretaci. Protože βN je střední počet jedinců, které jeden infekční jedinec v jinak plně náchylné populaci infikuje za jednotku času, a $1/\gamma$ je střední doba, po kterou je tento jedinec infekční, je R_0 střední počet jedinců, které jeden infekční jedinec v jinak plně náchylné populaci infikuje během doby, po kterou je infekční. Je-li $R_0 > 1$, dochází k vypuknutí epidemie, v opačném případě epidemie nevypukne.¹³ Průběh epidemie popsany SIR modelem (17) ukazuje obr. 5.



Obr. 5. SIR model. (a) Časový průběh epidemie popsany SIR modelem (17). (b) Typická epidemická křivka ve fázovém prostoru. Parametry: $N = 1\,000$, $\beta = 0,000\,75$ a $\gamma = 0,5$, což implikuje $R_0 = 1,5$, $S^* = 666,6$ a $I_{\max} = 63$

Základní reprodukční číslo R_0 je jednou ze základních charakteristik infekčních nemocí. Většinu praktických veličin lze totiž vyjádřit jako funkci R_0 . Například z pozorování, že počet náchylných jedinců v čase klesá ($dS/dt < 0$) a rovnosti $dI/dt = 0$

¹²Rovnici pro počet infekčních jedinců lze přepsat jako $dI/dt = \gamma I(\beta S/\gamma - 1)$. Protože pro $t \approx 0$ platí $I \approx 0$ a $S \approx N$, dostáváme $dI/dt > 0$ právě tehdy, když $\beta N/\gamma > 1$.

¹³V praktické epidemiologii je podmínka pro vypuknutí epidemie nastavena jinak. V České republice je chřipková epidemie vyhlášována na základě týdenního monitoringu nových případů akutně respiračních infekcí. Při dosažení tzv. epidemického prahu 1 600–1 800 nemocných na 100 000 obyvatel je v Česku vyhlášována chřipková epidemie.

snadno zjistíme, že vrchol epidemie nastává ve chvíli, kdy počet náchylných jedinců S je roven $S^* = N/R_0$. Lze také odvodit rovnici, která svazuje počty náchylných a infekčních jedinců¹⁴ (obr. 5b),

$$I(t) = -S(t) + S(0) + I(0) + \frac{N}{R_0} \ln \frac{S(t)}{S(0)}. \quad (19)$$

Z této rovnice pak dosazením $S^* = N/R_0$ za $S(t)$ plyne, že na vrcholu epidemie bude

$$I_{\max} = S(0) + I(0) + \frac{N}{R_0} \left(\ln \frac{N}{R_0} - \ln S(0) - 1 \right) \quad (20)$$

infekčních jedinců, a také, že veličina

$$H(t) = S(t) + I(t) - \frac{N}{R_0} \ln S(t) \quad (21)$$

je podél trajektorie řešení konstantní, tedy $dH/dt \equiv 0$.

Z modelu (17) lze také určit počet náchylných jedinců S_∞ , kteří epidemii po jejím skončení uniknou. Tento počet je daný implicitně jako řešení rovnice¹⁵

$$\ln \frac{S_\infty}{S_0} = R_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N} \right). \quad (22)$$

Číslo S_∞ je jistě nenulové a finální velikost epidemie tak bude $R_\infty = N - S_\infty < N$. Lze také ukázat, že S , I a R jsou nezáporné, že S klesá k S_∞ , R roste k R_∞ a I po počátečním růstu začne od okamžiku, kdy $I = I_{\max}$, klesat a limitně se blížit nule, jak také ilustruje obr. 5a.

Ve své první společné práci [18] Kermack s McKendrickem ve skutečnosti sestavili a analyzovali složitější epidemický model, jehož je právě představený model (17) pouze speciálním případem. Pro tento složitější model autoři předpokládali, že pravděpodobnost uzdravení nemocného jedince, stejně jako pravděpodobnost, že při kontaktu nakazí jedince zdravého, závisí na čase uplynulém od okamžiku, kdy se on sám nakazil. Parametry β a γ modelu jsou tak pro každého jedince funkcí času od okamžiku jeho nákazy. Další společné práce [19], [20] Kermacka a McKendricka jejich původní model dále rozšířili o natalitu, mortalitu a migraci.

4. Chřipka a její potenciální pandemie

V reakci na nedávné pandemie ptačí chřipky v letech 2003–2006 a zejména prasečí chřipky mezi lety 2009 a 2010 vznikla celá řada matematických modelů popisujících lokální, ale i globální infekční dynamiku potenciálního pandemického kmene chřipky. Nejjednodušší rozšíření SIR modelu (17) na chřipku vznikne přidáním latentních jedinců E (z angl. slova „exposed“), kteří jsou už sice infikováni, ale ještě neinfekční,¹⁶

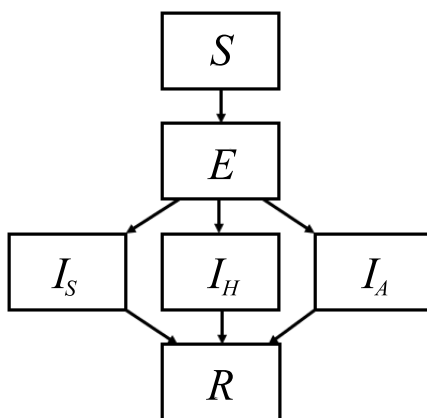
¹⁴Z modelu (17) lze odvodit rovnici $dI/dS = 1 - N/(R_0S)$, jejíž integrací od $S(0)$ do $S(t)$ získáme rovnici (19).

¹⁵Z modelu (17) lze odvodit rovnici $dR/dS = -N/(R_0S)$, jejíž integrací od $S(0)$ do $S(t)$ získáme rovnici (22).

¹⁶Neplést s inkubační dobou mezi nakažením a výskytem symptomů infekce.

a rozdělením infekčních jedinců na symptomatické I_S , kteří nemoc dále šíří (původní třída infekčních jedinců, přibližně dvě třetiny infikovaných jedinců), asymptomatické I_A (infekčnost snižená na polovinu) a určitá malá proporce p_H symptomatických jedinců I_H , kteří zůstanou dobrovolně doma a kromě své rodiny se s nikým po dobu nemoci nestýkají. Označíme-li střední dobu latentní periody jako $1/\sigma$ (u chřipky přibližně 1,9 dne) a střední dobu infekční periody jako $1/\gamma$ (asi 4,1 dne) [16], [9],¹⁷ dostáváme model

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta S(I_S + \frac{1}{2}I_A), \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta S(I_S + \frac{1}{2}I_A) - \sigma E, \\
 \frac{dI_S}{dt} &= \frac{2}{3}(1 - p_H)\sigma E - \gamma I_S, \\
 \frac{dI_A}{dt} &= \frac{1}{3}\sigma E - \gamma I_A, \\
 \frac{dI_H}{dt} &= \frac{2}{3}p_H\sigma E - \gamma I_H, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma(I_S + I_A + I_H).
 \end{aligned}
 \tag{23}$$



Obr. 6. Schematický diagram jednotlivých modelových tříd a přesunů mezi nimi pro chřipkový model (23)

Prostorové modely globálního šíření chřipky kombinují dynamiku lokálních epidemií v rámci městských aglomerací, popsanou například modelem (23), s modely pohybu lidí mezi aglomeracemi konstruovanými například na základě dat o osobní letecké dopravě [15], [9], [28]. Mezi jiným modely tohoto typu ukázaly, že případný nový virus by se po celém světě rozšířil během několika měsíců od jeho objevení se a že omezení dálkové dopravy by tomuto šíření velmi pravděpodobně zabránilo jen nepatrně. To také vedlo Světovou zdravotnickou organizaci WHO k doporučení nezavádět

¹⁷Někdy se rozlišuje latentní perioda (střední doba 1,4 dne) a inkubační perioda (střední doba 1,9 dne). Pak je třeba vzít v úvahu, že distribuce těchto period jsou závislé [17].

(s výjimkou velmi izolovaných populací) v případě pandemie prasečí chřipky v roce 2009 jakákoli dopravní omezení [26], doporučení, kterým se většina zemí víceméně řídila [27].

Ke studiu účinnosti řady možných opatření k zastavení či zmírnění šíření chřipky, včetně návrhu optimálních strategií k distribuci a užití antivirotik a očkovací látky, se dnes ve velké míře používají tzv. agentově orientované simulační modely [14]. Základem těchto modelů je jedinec, což umožňuje studovat takové jevy jako šíření chřipky v rámci domácností a testovat taková opatření jako adresná profylaxe či omezení sociálních vazeb. Simulace pomocí agentově orientovaných modelů například ukázaly, že neúčinnější strategií je kombinace mnoha různých opatření, že účinnost těchto opatření je citlivá k rychlosti, s jakou jsou zavedena, a k míře, s jakou jsou porušována [14]. Ukázaly také, že školáci jsou klíčovou skupinou pro přenos chřipky, což vedlo k dalším studiím vlivu zavírání škol na průběh pandemií/epidemií a také k doporučení školáky proti pandemické (ale i sezónní chřipce) primárně očkovat [6].

5. Endemické nemoci a kontrola škůdců

Zatímco chřipka je (opakovaně) epidemická nemoc, malárie studovaná mimo jiné Rossem je nemoc endemická. Je tedy v populaci stále přítomná. To je často případ tzv. zoonóz, tedy infekcí primárně přenosných mezi zvířaty, avšak napadajících také lidi (v našich podmínkách např. lymfská borelióza). Pro modelování endemických nemocí je tak důležité, abychom s ohledem na dlouhé časové škály uvažovali možné demografické procesy jako natalitu a mortalitu z jiných příčin, než je studovaná nemoc. To mimo jiné znamená, že počet náchylných a infekčních jedinců či prevalence nemoci obvykle směřují k nějakému nenulovému stabilnímu stacionárnímu stavu, případně stabilnímu limitnímu cyklu. Příkladem interakce, kde pozorujeme oba tyto případy v závislosti na hodnotách parametrů modelu, je systém složený z náchylných jedinců S , infekčních jedinců I a volně žijících infekčních stadií patogenního organismu P (z angl. „pathogen“, avšak pro tuto třídu není označení v literatuře ustáleno) [2]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= a(S + I) - bS - \nu SP, \\ \frac{dI}{dt} &= \nu SP - bI - \alpha I, \\ \frac{dP}{dt} &= \lambda I - \mu P - \nu(S + I)P.\end{aligned}\tag{24}$$

V tomto modelu vykazuje populace bez infekce ($S = N$, $I = P = 0$) exponenciální růst daný rovnicí $dN/dt = (a - b)N$, přičemž parametr a reprezentuje rychlost rozmnožování (natalitu) na jednoho jedince a parametr b rychlost umírání (mortalitu) na jednoho jedince [21]. Model (24) navíc předpokládá, že infekční jedinci se už neuzdraví, naopak následkem infekce je jejich mortalita navýšena o hodnotu parametru α . Infekční jedinci produkují volně žijící infekční stadia s rychlostí λ a tato stadia pak interagují s náchylnými jedinci; rychlost této interakce škáluje parametr ν . Volně žijící infekční stadia nakonec zanikají s rychlostí μ .

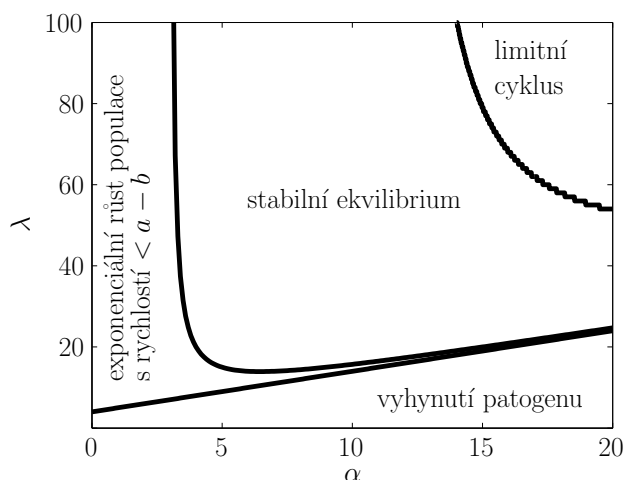
Základní reprodukční číslo pro model (24) je [2]

$$R_0 = \frac{\lambda}{\alpha + b} \cdot \frac{\nu N}{\mu + \nu N},\tag{25}$$

kde $N = S + I$ je celková velikost populace. Odtud mimo jiné plyne, že pro to, aby se nemoc v populaci šířila, tedy aby platilo $R_0 > 1$, musí být první zlomek výrazu (25) nutně větší než 1 (tedy $\lambda > \alpha + b^{18}$) a zároveň

$$N > N_T = \frac{\mu}{\nu\lambda} \cdot \frac{\alpha + b}{1 - (\alpha + b)/\lambda}. \quad (26)$$

Je-li však $N < N_T$, infekce se neuchytí a populace roste exponenciálně s rychlostí $a - b$. I tak ale populace za předpokladu $a > b$ dříve nebo později kritické velikosti N_T dosáhne, a pokud infekce systém ohrožuje opakovaně, dříve nebo později bude $R_0 > 1$ a infekce se v populaci začne šířit. Otázka je, do jaké míry je infekce schopná populační růst regulovat. Bližší analýza modelu (24) ukazuje existenci čtyř možných dynamických režimů, včetně regulace hostitelské populace do stabilního stacionárního stavu nebo do stabilního limitního cyklu [2] (obr. 7). Aplikujeme-li tento či jiný model na nějakou populaci škůdce, můžeme se ptát, jaké parametry by patogen měl mít, abychom mohli velikost populace snížit na určitou danou hodnotu.



Obr. 7. Čtyři možné dynamické režimy modelu (24) v závislosti na parametrech α a λ . Ostatní parametry: $a = 4$, $b = 1$, $\nu = 0,1$, $\mu = 14$

Řada patogenů způsobujících endemické infekce nemá volně žijící stadia a přenáší se jinými cestami a řada hostitelských populací neroste exponenciálně. To má vliv na počet rovníc a tvar jednotlivých jejich členů, avšak základní filozofie modelu, včetně rovnic pro třídy S a I , zůstává. Například v práci [4] je odvozen následující model pohlavně přenosné infekce v populaci, ve které je jak rychlost rozmnožování tak rychlost přenosu infekce řízena rychlostí páření:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \beta \frac{(S + (1 - \sigma)I)^2}{N + \theta} - \lambda \frac{SI}{N + \theta} - (\mu + bN)S, \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda \frac{SI}{N + \theta} - (\mu + bN)I - \alpha I. \end{aligned} \quad (27)$$

¹⁸V reálných systémech je tato podmínka splněna [2].

Pomineme-li zde detailní význam jednotlivých členů a parametrů, analýza modelu (27) je již velmi komplikovaná, neboť zde pozorujeme mnohé typy bifurkací.¹⁹ Obrázek 8a ukazuje příklad bifurkačního diagramu modelu (27). Je-li rychlost přenosu infekce relativně malá a populace relativně velká (nad dolní vodorovnou čárkovanou čarou²⁰), dosáhne populace stabilního stacionárního stavu (plná černá čára). V bodech označených jako SN dochází k bifurkaci typu sedlo-uzel, při které vznikají či zanikají dva stacionární body modelu (sedlo a uzel), v bodě H se pak projevuje tzv. Hopfova bifurkace, při které dochází ke vzniku limitních cyklů, které jsou v tomto případě stabilní (šedé křivky v obr. 8a vyznačují minimum a maximum tohoto cyklu vzhledem k proměnné N). Mezi body SN tak existují tři stabilní stacionární stavy: stacionární stav s vysokou populační hustotou, stacionární stav či limitní cyklus s nízkou populační hustotou a vymření populace (obr. 8a). Pro dostatečně velkou hodnotu parametru λ pak limitní cyklus narazí na další sedla modelu vyznačená vodorovnými čárkovanými čarami, přičemž se cyklus rozpadá a zaniká v tzv. heteroklinické bifurkaci. Za touto hodnotou už populace bez ohledu na svou aktuální velikost vymírá. Obrázek 8b demonstrovuje časovou dynamiku modelu (27) pro různé hodnoty parametru λ odpovídající různým dynamickým režimům z obr. 8a.

6. Závěr

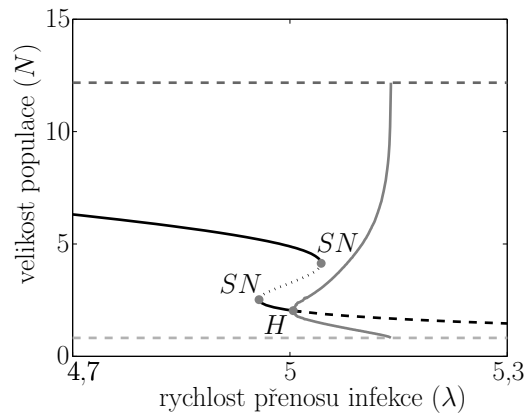
Svět je fascinován epidemiemi, což dokládá i množství filmů a seriálů, které na toto téma vznikají. V některých takových filmech či seriálech se dokonce objevuje zmínka o základním reprodukčním čísle R_0 a jeho významu. Epidemiemi či obecněji dynamikou infekčních nemocí byli a jsou fascinováni také teoreticky zaměřeni vědci. A právě díky nim dnes existuje oblast matematické biologie známá jako matematická či teoretická epidemiologie. Dnes existují matematické modely téměř každé závažnější infekční nemoci, včetně ikonických infekcí jako chřipka, malárie, mor, spalničky, ebola či HIV, ale i méně „populárních“ infekcí jako jsou cholera, lymfská borelióza, horečka dengue, černý kašel, tuberkulóza či schistosomiáza, nemluvě o mnohých dalších infekcích rostlin a živočichů. Epidemiologických modelů však lze využít i k popisu šíření jiných entit, jako např. zombie [1], kůrovce [22] či fám [7].

Hmatatelným důkazem toho, že matematika se v epidemiologii stává běžným pracovním nástrojem, jsou články v těch nejprestižnějších vědeckých časopisech, které se objeví záhy po vypuknutí příslušných epidemií a jejichž základem je vždy nějaký matematický model infekční dynamiky, ať už jde o SARS [25], [13], prasečí chřipku [8], [12], nebo naposledy ebolu [23], [29]. Tyto a řada dalších článků nejen popisují dynamiku epidemií jednotlivých nemocí, včetně odhadů jejich určujících parametrů, ale také modelují efekt různých intervenčních opatření k jejich kontrole a jejich účinnost v lokálním i globálním měřítku. Výsledky některých těchto studií se pak stávají součástí plánů pro zvládnutí potenciálních chřipkových či jiných pandemií [26], [6].

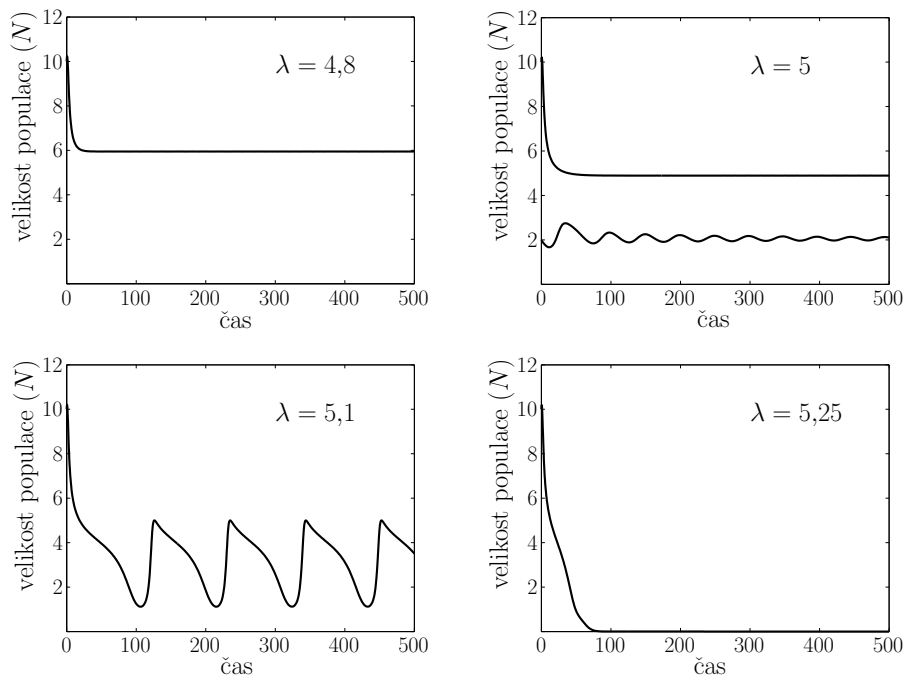
Matematická epidemiologie dnes pokrývá velkou řadu témat a logicky se vše do tak krátkého článku nemůže vejít. Namátkou bych zmínil široce rozvětvený matematický

¹⁹Ríkáme, že v dynamickém systému dochází při změně nějakého parametru k bifurkaci, pokud se při této změně chování systému kvalitativním způsobem změní. Typickou kvalitativní změnou je zde změna počtu stacionárních stavů systému či změna jejich stability. Mnohé z těchto bifurkací lze nalézt pouze pomocí numerických bifurkačních programů jako MatCont či XPP/XPPAUT.

²⁰Dostane-li se populace se svou velikostí pod tuto čáru, tak vymírá.



(a)



(b)

Obr. 8. (a) Bifurkační diagram modelu (27). Body SN označují bifurkace typu sedlo-uzel, bod H je tzv. Hopfova bifurkace; více o těchto bifurkacích v příslušné části textu. (b) Jednotlivé panely ukazují časovou dynamiku modelu (27) pro různé hodnoty parametru λ z panelu (a). Více se čtenář může o tomto modelu dočíst v práci [4]

výzkum evoluce patogenů a jejich hostitelů, včetně evoluce virulence patogenů²¹, evoluce rezistence patogenů na léčbu či evoluce tolerance hostitelů na jejich přítomnost. Matematická epidemiologie se také zabývá odhadováním důležitých parametrů infekce z dostupných dat krátce po vypuknutí příslušné epidemie, zkoumáním vlivu možných mechanismů šíření či zkoumáním účinnosti různých dostupných i potenciálních metod prevence výskytu epidemií či následné kontroly jejich šíření. Matematictí epidemiologové dnes umí mnohé, avšak vazba na reálné infekce a reálné problémy mnohdy vážné. Je téměř jisté, že zájem o jejich výsledky ze strany praktických epidemiologů by jejich dalšímu bádání více než pomohl.

Poděkování. Autor děkuje V. Křivanovi a recenzentům za připomínky k článku. Podporováno Biologickým centrem AV ČR (projekt RVO:60077344).

L i t e r a t u r a

- [1] ALEMI, A. A., BIERBAUM, M., MYERS, C. R., SETHNA, J. P.: *You can run, you can hide: the epidemiology and statistical mechanics of zombies*. Phys. Rev. E 92:052801 (2015).
- [2] ANDERSON, R. M., MAY, R. M.: *The population dynamics of microparasites and their invertebrate hosts*. Philos. Trans. Roy. Soc. London Ser. B 291 (1981), 451–524.
- [3] BACAËR, N.: *A short history of mathematical population dynamics*. Springer, 2011.
- [4] BERIC, L., JANOUŠKOVÁ, E., THEUER, M.: *Sexually transmitted infections and mate-finding Allee effects*. Theoret. Population Biol. 114 (2017), 59–69.
- [5] BERNOULLI, D.: *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir*. Mémoires de mathématique et de physique, présentés à l'Académie royale des sciences, 1766.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009 H1N1 vaccination recommendations (2009) [online].
Dostupné z: <https://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/acip.htm>
- [7] CHENGA, J.-J., LIUB, Y., SHEN, B., YUAN, W.-G.: *An epidemic model of rumor diffusion in online social networks*. Eur. Phys. J. B 86 (2013), 29.
- [8] COBURN, B. J., WAGNER, B. G., BLOWER, S.: *Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1)*. BMC Medicine 7 (2009), 30.
- [9] COLIZZA, V., BARRAT, A., BARTHELEMY, M., VALLERON, A.-J., VESPIGNANI, A.: *Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions*. PLoS Medicine 4 (1) (2007), e13.
- [10] D'ALEMBERT, J.: *Onzième mémoire. Sur l'application du calcul des probabilités à l'inoculation de la petite vérole*. Opuscules mathématiques, tome second. David, Paris, 1761.
- [11] DIETZ, K., HEESTERBEEK, J. A. P.: *Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited*. Math. Biosci. 180 (2002), 1–29.
- [12] DORIGATTI, I., CAUCHEMEZ, S., FERGUSON, N. M.: *Increased transmissibility explains the third wave of infection by the 2009 H1N1 pandemic virus in England*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110 (2013), 13422–13427.
- [13] GUMEL, A. B., RUAN, S., DAY, T., WATMOUGH, J., BRAUER, F., VAN DEN DRIESSCHE, P., GABRIELSON, D., BOWMAN, C., ALEXANDER, M. E., ARDAL, S.,

²¹Virulencí se v tomto kontextu rozumí míra škody způsobené patogenem hostiteli, tedy zvýšení mortality hostitele či snížení jeho reprodukčních schopností.

- WU, J., SAHAI, B. M.: *Modelling strategies for controlling SARS outbreaks*. Proc. Roy. Soc. London B 271 (2004), 2223–2232.
- [14] HALLORAN, M. E., FERGUSON, N. M., EUBANK, S., LONGINI, J. I. M., CUMMINGS, D. A. T., LEWIS, B., XU, S., FRASER, C., VULLIKANTI, A., GERMANN, T. C., WAGENER, D., BECKMAN, R., KADAU, K., BARRETT, C., MACKEN, C. A., BURKE, D. S., COOLEY, P.: *Modeling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105 (2008), 4639–4644.
- [15] HUFNAGEL, L., BROCKMANN, D., GEISEL, T.: *Forecast and control of epidemics in a globalized world*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 (2004), 15124–15129.
- [16] LONGINI, I. M., JR., HALLORAN, M. E., NIZAM, A., YANG, Y.: *Containing pandemic influenza with antiviral agents*. Amer. J. Epidemiol. 159 (2004), 623–633.
- [17] LONGINI, I. M., JR., NIZAM, A., XU, S., UNGCHUSAK, K., HANSHAOWORAKUL, W., CUMMINGS, D. A. T., HALLORAN, M. E.: *Containing pandemic influenza at the source*. Science 309 (2005) 1083–1087.
- [18] KERMACK, W. O., MCKENDRICK, A. G.: *A contribution to the mathematical theory of epidemics*. Proc. Roy. Soc. London A 115 (1927), 700–721.
- [19] KERMACK, W. O., MCKENDRICK, A. G.: *Contributions to the mathematical theory of epidemics, II. The problem of endemicity*. Proc. Roy. Soc. London A 138 (1932), 55–83.
- [20] KERMACK, W. O., MCKENDRICK, A. G.: *Contributions to the mathematical theory of epidemics, III. Further studies of the problem of endemicity*. Proc. Roy. Soc. London A 141 (1933). 94–122.
- [21] KŘIVAN, V.: *Když se matematika potká s biologií: matematická ekologie*. PMFA 62 (3) (2017), 185–201.
- [22] KŘIVAN, V., LEWIS, M., BENTZ, B. J., BEWICK, S., LENHART, S. M., LIEBHOLD, A.: *A dynamical model for bark beetle outbreaks*. J. Theoret. Biol. 407 (2016), 25–37.
- [23] KUCHARSKI, A. J., CAMACHO, A., FLASCHE, S., GLOVER, R. E., EDMUNDS, W. J., FUNK, S.: *Measuring the impact of Ebola control measures in Sierra Leone*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 112 (2015), 14366–14371.
- [24] MANDL, P.: *Pravděpodobnostní dynamické modely*. Academia, Praha, 1985.
- [25] RILEY, S., FRASER, C., DONNELLY, C. A., GHANI, A. C., ABU-RADDAD, L. J., HEDLEY, A. J., LEUNG, G. M., HO, L.-M., LAM, T.-H., THACH, T. Q., CHAU, P., CHAN, K.-P., LO, S.-V., LEUNG, P.-Y., TSANG, T., HO, W., LEE, K.-H., LAU, E. M. C., FERGUSON, N. M., ANDERSON, R. M.: *Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions*. Science 300 (2003), 1961–1966.
- [26] WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Pandemic influenza preparedness and response* (2009) [online]. Dostupné z: http://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_guidance_04_2009/en/
- [27] WU, J. T., COWLING, B. J.: *The use of mathematical models to inform influenza pandemic preparedness and response*. Exp. Biol. Medicine 236 (2011), 955–961.
- [28] WU, J. T., LEUNG, G. M., LIPSITCH, M., COOPER, B. S., RILEY, S.: *Hedging against antiviral resistance during the next influenza pandemic using small stockpiles of an alternative chemotherapy*. PLoS Medicine 6 (5) (2009), e1000085.
- [29] XIA, Z.-Q., WANG, S.-F., LI, S.-L., HUANG, L.-Y., ZHANG, W.-Y., SUN, G.-Q., GAI, Z.-T., JIN, Z.: *Modeling the transmission dynamics of Ebola virus disease in Liberia*. Sci. Rep. 5 (2015), 13867.