

# 11 Epidemie

S: Tak jak se daří?

M: Ale, už třetí den ležím, zase mě dostala chřipka. Jak tak ležím, tak jsem přemýšlel. Čím to je, že mají různé nemoci tak různý průběh epidemie? Taková epidemie chřipky propuká pravidelně každý rok, ale není úplně katastrofální, kdežto mor míval nepravidelné silné epidemie, které se rychle šířily, a takový AIDS se šíří čím dál víc, ale relativně pomalu.

S: Tak především záleží na infekčnosti dané choroby. V mnoha případech existuje práh davové imunity, a pokud je infekčnost pod tímto prahem, tak se choroba nešíří, ale když překročí práh, nastává epidemie. . .

M: Moment, ty jsi expert na epidemiologii? To jsem tedy netušil, že se vyznáš i v medicíně.

S: Žádný expert nejsem. Dynamika epidemií je však do značné míry nezávislá na vlastním průběhu choroby, a tedy na medicínských znalostech. Abys mohl epidemii věrohodně namodelovat, stačí znát pár základních parametrů, jako je infekčnost, inkubační doba či úmrtnost. Pro pacienta je samozřejmě důležité, co přesně nemoc dělá s tělem, z pohledu dynamiky epidemie to ale zásadní není. Dokonce můžeš použít velmi podobné modely nejen pro šíření nemocí, ale i pro šíření naprosto jiných druhů epidemií, jako jsou počítačové viry na internetu nebo módní trendy šířící se v sociální síti.

M: Počkej, zůstaň ještě chvíli u těch nemocí. Jak jsem ti říkal o přemnožených králíciích v Austrálii, tak jeden z pokusů, pomocí kterých se pokoušeli králíky zdecimovat, byla uměle vyvolaná epidemie myxomatózy. Mělo to docela zajímavý průběh – nejdříve byla úmrtnost králíků vysoká, ale pak se rozšířila v populaci odolnost vůči myxomatóze a velikost populace králíků se nakonec příliš nesnížila. To by mohlo být zajímavé ilustrovat na modelu, ne?

S: Určitě. Mimochodem to je docela netradiční případ, protože většinou se lidé snaží šíření epidemie spíše zabránit, tedy hledat vhodné způsoby imunizace. S využitím modelů se tedy hledají odpovědi na otázky týkající se vhodných preventivních opatření nebo cílení imunizace.

## 11.1 Základní koncepty

Hlavním cílem této kapitoly je naznačit základní přístup k modelování epidemií a ilustrovat, jak lze použít modelovací techniky uvedené v druhé části knihy.

### Modelování epidemií

Modelování epidemií je jednou z nejvíce rozšířených a hojně používaných oblastí modelování komplexních systémů. Epidemie se dají dobře a věrohodně modelovat díky tomu, že pro zkoumání dynamiky epidemie nám stačí dívat se na nemoc velmi abstraktně. Dokonce tak abstraktně, že pomoci velmi podobných modelů můžeme věrohodně zachytit velmi odlišné typy epidemií – chřipka, AIDS, mor, nemoc šílených krav, ale také šíření počítačových virů, drbů, postojů, nových technologií a módních trendů. Pro jednoduchost budeme v kapitole používat terminologii biologických nemocí, většinu zmíněných modelů však lze jednoduše přeformulovat do ostatních interpretací.

Modelování epidemií je téma, které se v současnosti hojně zkoumá. Důvodem pro intenzivní zkoumání je i dobrá finanční podpora – epidemie jsou totiž citlivým politickým problémem, a to ať už jde o pomalé a těžko zadržitelné šíření AIDS, riziko rychlého rozšíření nové nemoci typu SARS nebo hrozbu biologického teroristického útoku.

### Studované otázky

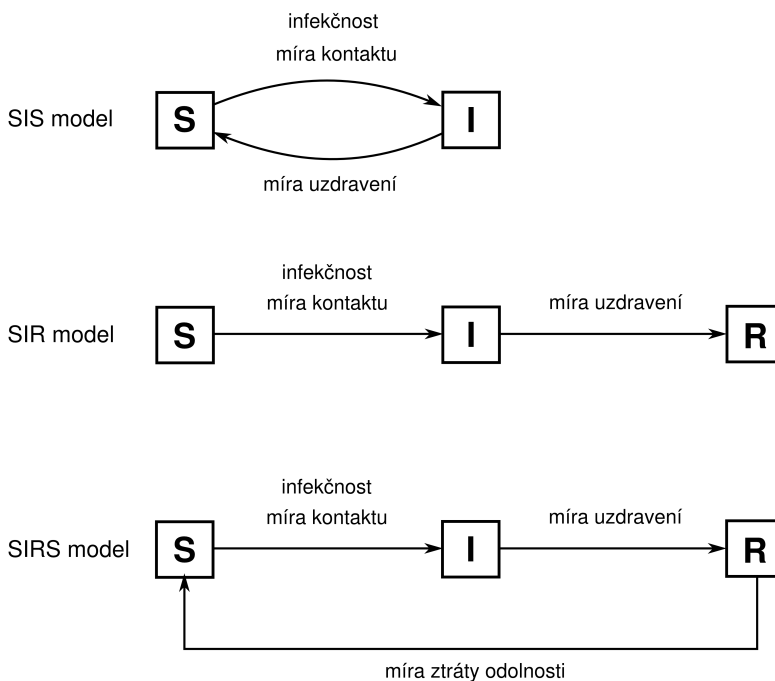
Mezi typické otázky, na které hledáme odpověď pomocí modelů epidemií, patří:

- Proč mají různé epidemie různou dynamiku (stabilní stav, mírné oscilace, nepravidelné velké epidemie)?
- Jaká je minimální velikost populace potřebná k tomu, aby se v ní nemoc udržela dlouhodobě?
- Existuje ostrá mez infekčnosti, jejíž překročení znamená vypuknutí epidemie?
- Jak ovlivňuje struktura kontaktů mezi jedinci dynamiku epidemie?
- Jaká jsou vhodná preventivní opatření proti vzniku epidemie?
- Jak cílit imunizaci, abychom co nejlépe zabránili šíření epidemie?

### Základní typy modelů

Ať už modelujeme epidemie jakoukoli modelovací technikou, základní abstraktní struktura modelů je vždy podobná: populaci rozdělíme do několika tříd podle zdravotního stavu a popisujeme přechody mezi těmito stavy. Obr. 11.1 znázorňuje tři základní typy modelů epidemií. Názvy typů modelů ponecháváme podle anglických zkratk, protože jde o standardní a rozšířenou notaci.

**SIS** (Susceptible – Ill – Susceptible) SIS je nejjednodušší model, v němž rozlišujeme pouze jedince, kteří jsou či nejsou nemocní. Jedinec, který se uzdraví, se stává opět náchylným k nemoci.



Obr. 11.1: Schematické znázornění tří základních modelů epidemií, význam stavů: S = susceptible = zdravý a náchylný k nemoci, I = ill (infective) = nemocný a infekční, R = recovered, removed, resistant = uzdravený, mrtvý nebo odolný.

**SIR** (Susceptible – Ill – Recovered/Removed/Resistant) V tomto případě může jedinec onemocnět maximálně jedenkrát, po nemoci se nestává znovu náchylným. Interpretace třetího stavu může být různá – jedinec může být mrtvý, nebo může získat trvalou imunitu proti nemoci. Dotyčnému jedinci dozajista záleží na rozdílu mezi stavem „mrtvý“ a stavem „zdravý a imunní“, z pohledu průběhu epidemie však vycházejí tyto dva stavy téměř nastejně a nemusíme mezi nimi rozlišovat.

**SIRS** (Susceptible – Ill – Resistant – Susceptible) V tomto případě jedinec po vyléčení získává odolnost vůči nemoci, odolnost však vydrží jen určitý čas a pak se jedinec opět stává náchylným.

Tyto modely mají společné základní principy pro přechod mezi stavy. Přechod ze stavu náchylný do stavu nemocný záleží na infekčnosti nemoci a na míře kontaktu náchylných jedinců s infekčními. Přechod ze stavu nemocný do stavu zdravý závisí na délce nemoci, resp. míře uzdravení, jež udává očekávaný podíl jedinců, kteří se uzdraví za jednotku času (tato míra se používá, protože v matematických modelech se s ní pracuje jednodušeji než s délkou nemoci). Podobně funguje i ztráta odolnosti.

**Souvislosti:** Popis základních typů modelů epidemií lze najít v mnoha zdrojích. Ellner a Guckenheimer (2006) věnují kapitulu matematickým modelům epidemií a rozebírají mimo jiné i analytické metody studia modelu. Deaton a Winebrake (1997) popisují jednoduchý systémový model epidemie SIRS a jeho analýzu. Krebs (2001) zmiňuje matematické modely epidemií v kontextu učebnice ekologie. Sterman (2000) popisuje systémové modely, přičemž se zabývá nejen epidemiemi biologických nemocí, ale i šířením nových produktů a podobnými „sociálními“ epidemiemi. O studiu epidemií na komplexních sítích lze najít několik příspěvků ve sborníku od editorů Bornholdta a Schustera (2003). Gladwell (2000) se zabývá sociálními epidemiemi v populárně psaném stylu (bez explicitního použití modelů).

## 11.2 Jednoduché modely SIR epidemie

Nyní se podíváme detailně na model SIR, který je asi nejčastěji studovaný. Ukážeme, jak realizovat tento model pomocí různých modelovacích technik. Jde o úplně základní jednoduché modely, v další části kapitoly pak rozebereme, jak se dají tyto modely rozšířit.

Stav R pro naše ukázky interpretujeme jako „mrtvý“ (removed). Modely tedy rozlišují tři stavy jedinců (zdravý, infekční, mrtvý) a mají dva základní parametry (infekčnost a míra úmrtnosti).

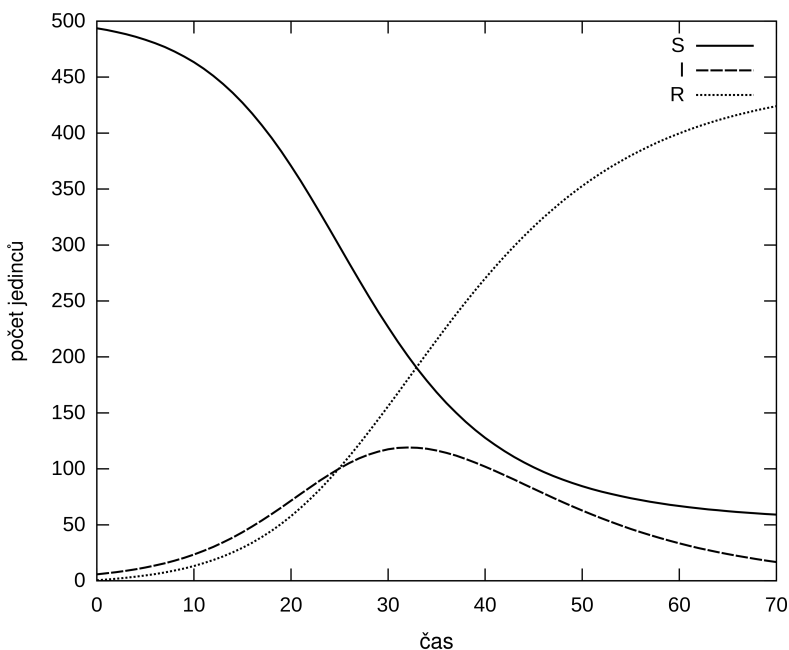
### Matematický model

V matematickém modelu vyjadřujeme pouze celkové počty zdravých (proměnná  $S$ ), nemocných (proměnná  $I$ ) a mrtvých (proměnná  $R$ ). Předpokládáme homogenní prostředí, což znamená, že míra kontaktu mezi zdravými a nemocnými je úměrná pouze velikosti těchto dvou populací (tj. součinu  $S \cdot I$ ). Na základě těchto předpokladů můžeme model vyjádřit následujícími diferenciálními rovnicemi ( $\beta$  je infekčnost,  $\gamma$  je úmrtnost):

$$\begin{aligned} dS/dt &= -\beta SI \\ dI/dt &= \beta SI - \gamma I \\ dR/dt &= \gamma I \end{aligned}$$

Základní otázkou při zkoumání epidemií je, zda epidemie vůbec vypukne, tj. zda se nemoc výrazně rozšíří v populaci. V tomto jednoduchém modelu lze situaci jednoduše analyzovat. Klíčovou hodnotou je poměr  $\beta S/\gamma$ . Pokud je  $\beta S/\gamma < 1$ , bude se počet nemocných pouze snižovat a k epidemii nedojde, pokud je  $\beta S/\gamma > 1$ , bude se počet nemocných alespoň nějaký čas zvyšovat, tj. k epidemii dojde.

Obr. 11.2 ukazuje typický výsledek simulace modelu. Na začátku simulace je pouze několik nemocných jedinců, všichni ostatní jsou náchylní. Nemoc se začne rychle šířit, počet infekčních rychle stoupá. Jak však ubývá náchylných jedinců, šíření nemoci se postupně zastavuje a systém se dostává do stabilního stavu bez infekčních



Obr. 11.2: Výsledky simulace jednoduchého matematického modelu epidemie SIR.

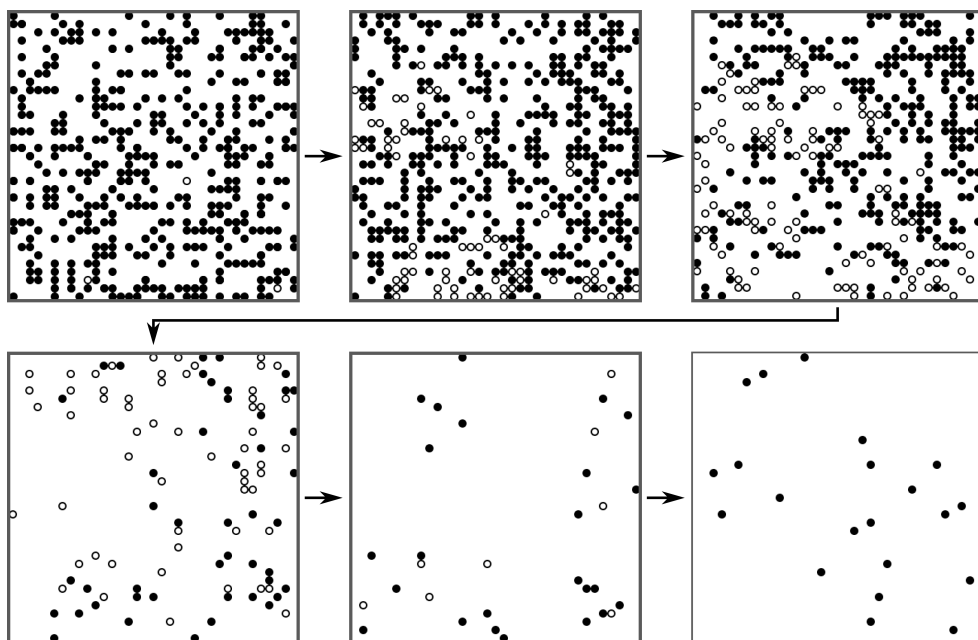
jedinců. Počet odolných jedinců sleduje křivku logistického růstu, který jsme probírali v kapitole 6.

**Souvislosti:** Uvedený model jako první formulovali Kermack a McKendrick (1927), podle kterých se model občas nazývá. Podrobnější popis matematických modelů epidemií uvádí například Ellner, Guckenheimer (2006).

## Model s agenty v prostoru

Při modelování epidemií pomocí agentů se můžeme vyhnout předpokladu homogeneity, který není příliš realistický, a můžeme zachytit vztahy mezi jednotlivci věrněji. Pro účely jednoduchého modelu však zůstaneme blízko homogenního mixování – budeme používat pouze náhodný pohyb po dvourozměrné mřížce. Pravidla základního modelu jsou následující:

- Agenti se pohybují náhodně, v každém tahu se pohnou o jedno pole.
- Agent může být zdravý nebo infekční.
- Pokud se zdravý agent vyskytuje vedle infekčního, může se stát infekčním (s pravděpodobností odpovídající infekčnosti).
- Infekční agent může zemřít (s pravděpodobností odpovídající míře úmrtnosti). Mrtví agenti jsou odstraněni z mřížky.



Obr. 11.3: Epidemie SIR, model s agenty: plná kolečka představují zdravé agenty, prázdná kolečka agenty infikované.

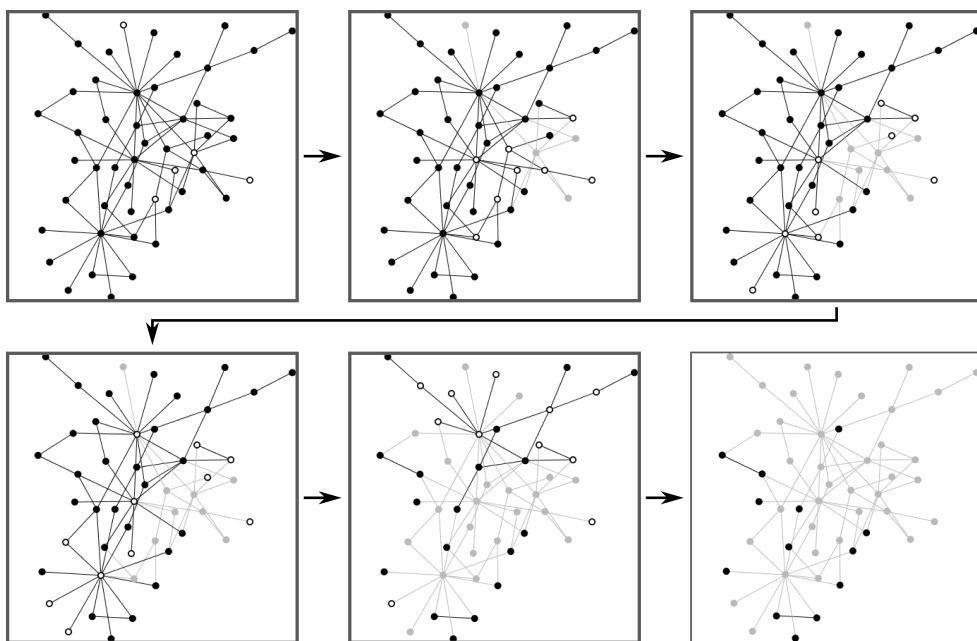
Obr. 11.3 ukazuje příklad vývoje modelu. Celkové počty agentů podle jednotlivých typů (náchylný, infekční, mrtvý) jsou podobné jako v případě výsledků matematického modelu na obr. 11.2. V tomto případě samozřejmě výsledný graf není „hladký“, protože výsledky simulace záleží na náhodě.

## Model na síti

Agenty nemusíme umísťovat pouze do prostoru, můžeme je umístit také do uzlů sítě, která reprezentuje kontakty mezi agenty (např. sociální síť). Jednoduchý příklad takového modelu je následující:

- Vygenerujeme síť reprezentující vztahy mezi agenty (např. náhodnou síť nebo model bezškálovité sítě).
- Epidemie se šíří po hranách, tj. pokud má zdravý jedinec (uzel) infekčního souseda, pak se s určitou pravděpodobností stane infekčním.
- Infekční jedinec (uzel) s pravděpodobností úměrnou míře úmrtnosti zemře a je odstraněn (spolu se všemi svými hranami).

Obr. 11.4 ilustruje vývoj na bezškálovité síti. I na tomto malém příkladě je vidět vysoký význam center (uzlů s vysokým stupněm) pro šíření nemoci. Díky centrům



Obr. 11.4: Epidemie SIR, model na bezškálovité síti: plná kolečka představují zdravé agenty, prázdná kolečka infikované agenty, šedá kolečka mrtvé agenty.

se epidemie může rozšířit i s velmi malou infekčností. Tento model tak, na rozdíl od matematického modelu s homogenním prostředím, nevykazuje ostrou mez infekčnosti pro šíření epidemie.

**Souvislosti:** V příloze D jsou rozepsány náměty na praktická cvičení s modely epidemií.

### 11.3 Rozšíření základních modelů

Uvedené jednoduché modely jsou vhodné pro ilustraci základních principů modelování epidemií, pro zodpovězení otázek zmíněných na začátku kapitoly však nedostačují. Abychom mohli na tyto otázky odpovědět, musíme modely dále rozšířit. Možných rozšíření je hodně a při modelování musíme mít stále na paměti, že cílem je vždy modelovat problém, a nikoliv systém. Rozšíření, která do modelu zahrnujeme, tedy vždy musí odpovídat otázce, kterou chceme pomocí modelu odpovědět. V této části již neuvádíme konkrétní modely, ale zmiňujeme pouze základní přístupy k modelování.

## Kontakty v rámci populace

Jedním ze základních prvků všech modelů epidemií je přenos nemoci kontaktem mezi infekčním a zdravým jedincem. Způsob, jakým tyto kontakty v modelu zachytíme, má tedy výrazný vliv na chování modelu. Základní možnosti modelování kontaktů jsou následující (seřazeno přibližně podle složitosti modelování):

- Homogenní populace, ve které předpokládáme, že míra kontaktu je úměrná pouze velikosti populace zdravých a nemocných.
- Subpopulace, v rámci kterých předpokládáme homogenní kontakty, mezi subpopulacemi pak je výrazně nižší stupeň kontaktů. Subpopulace mohou představovat například sociální skupiny nebo fyzicky oddělené populace (ostrovy, města).
- Abstraktní model společenského života. Každý agent denně absolvuje trasu mezi zadanými místy (např. domov, práce, obchod) a ke kontaktu dochází s jedinci vyskytujícími se ve stejný čas na stejném místě (např. spolubydlíci, spolupracovníci).
- Sociální síť. Kontakty zachytíme pomocí statické komplexní sítě. Kontakty mohou mít různou váhu, a tedy odpovídající různou pravděpodobnost šíření infekce.
- Konkrétní model společenského života zpracovaný na základě geografických a demografických dat, pomocí kterého se snažíme o co nejvěrnější zachycení chování reálné populace.

Homogenní populace a subpopulace můžeme zachytit pomocí matematických a systémových modelů, na další rozšíření již potřebujeme modely s agenty a modely sítí.

Kromě studia obecných otázek o epidemiích mohou být tato rozšíření užitečná pro studium otázek, které souvisí specificky s kontakty v rámci populace. Jak se projevuje na dynamiku epidemií „zkracování vzdáleností“ díky rychlejšímu a snadnějšímu cestování? Jaký efekt mají na dynamiku epidemií současné civilizační trendy (např. nárůst počtu zběžných kontaktů, stěhování do měst)? Jak souvisí geografie s epidemiemi? V Japonsku proběhlo mezi 11. a 19. stoletím 36 epidemií spalniček, nikdy se však spalničky neudržely dlouhodobě, a to i přesto, že populace Japonska byla dostatečně velká na to, aby se v ní nemoc dlouhodobě udržela. Může to být způsobeno geografickou povahou Japonska (úzký dlouhý ostrov)?

## Heterogenita populace

V základních modelech považujeme všechny jedince za identické a rozlišujeme mezi nimi pouze podle zdravotního stavu. Může mít význam uvažovat podrobnější rozlišení jedinců, smysluplné jsou především následující kategorie:

- Věk. Jedinec může mít minimální či maximální věk, kdy může onemocnět, případně se může náchylnost k nemoci s věkem měnit.



- Imunita (odolnost proti nemoci), případně schopnost šířit nemoc. Schopnost šířit nemoc je relevantní spíše pro alternativní interpretace epidemií, jako je šíření drbů či nových technologií.
- Množství a charakter kontaktů.

V matematických a systémových modelech můžeme tato rozšíření zachytit jen omezeně, v modelování s agenty je naopak pro jejich vyjádření přirozené.

## Populační dynamika a čas

Zahrnutí populační dynamiky (rození a umírání jedinců) je důležité především pro studium nemocí, u kterých jedinci získávají po překonání nemoci trvalou imunitu proti nemoci (tj. SIR model). Pokud neuvažujeme populační dynamiku, pak nemoc musí v každém případě odeznít pro nedostatek dalších obětí. Díky rození dětí však stále přibývají nové potenciální oběti a epidemie tak může vykazovat například oscilující chování.

Časové hledisko můžeme zohlednit také vzhledem k ročním obdobím, například infekčnost chřipky je větší v zimě než v létě.

## Zásahy proti epidemii

Epidemie samozřejmě chceme nejen pochopit, ale i ovlivňovat. Pokud jde o epidemii nemoci, snažíme se ji ztlumit. V případech, jako je šíření nových produktů či myšlenek, se můžeme naopak snažit epidemii rozšířit.

Základní způsob zásahu proti epidemii je snížení infekčnosti, např. pomocí vakcinace nebo fyzických bariér (rouška, kondom). Můžeme studovat různé způsoby vakcinace: preventivní či po propuknutí nemoci, vakcinace plošná, náhodná či cílená. Může být cílená na vybranou subpopulaci nebo pomocí sledování kontaktů nemocných. V případě šíření nového produktu může jít o zvýšení „infekčnosti“ pomocí reklamy. Další způsoby zásahu jsou snížení množství kontaktů (např. karanténa, izolace nemocných) nebo vybití nemocných, případně i zdravých jedinců podle určitého klíče (tento způsob se v současné době používá pouze u nemocí zvířat).

Modelování zásahů je většinou poměrně přímočaré (např. změna parametru infekčnost).

## Mutace nemoci

Mnohé nemoci se vyvíjejí a v průběhu času se objevují jejich nové varianty, které mohou překonávat dříve získanou imunitu. Typickým příkladem je například chřipka. Pouhé rozlišení mezi stavem „náchylný“ a „odolný“ tak nemusí být dostačující.

Často dochází dokonce ke koevoluci mezi populací a virem, v případě lidské populace jde spíše o koevoluci mezi léky a virem. Tento aspekt nemocí ovlivňuje nejen charakter epidemií, ale má i důležité dopady na evoluční vývoj – koevoluce mezi populací a virem pomáhá udržovat diverzitu v rámci populace a někteří výzkumníci

dokonce zastávají názor, že hlavní důvod, proč se vyvinulo sexuální rozmnožování, je obrana proti virům (Hamilton et al., 1990).

Jednoduché mutace, například jednotlivé „sezónní“ varianty chřipky, můžeme vyjádřit i v matematickém modelu nebo v jednoduchém modelu s agenty. Ke studování složitějších koevolučních aspektů vývoje nemocí pak využijeme například genetické algoritmy.

## 11.4 Příklady studií a nástrojů

Pro představu o tom, jak vypadají realistické studie epidemií s využitím modelů, zde stručně popíšeme dva konkrétní příklady.

### Model epidemie neštovic ve dvou městech

Příklad středně složitého modelu je model neštovic (Epstein, 2006). Jde o model založený na agentech, který je výrazně komplikovanější než výše zmíněný jednoduchý model, nevyužívá však reálná data o pohybu agentů, tj. jde stále o čistě abstraktní umělý svět. Hlavní motivací studie je hledání vhodných způsobů zásahu proti bioteroristickému útoku – práce vznikla v době po teroristických útocích v září 2001, kdy navíc probíhala aféra s antraxovými obálkami. Práce se zaměřuje konkrétně na neštovice. Plošná vakcinace proti neštovicím skončila v USA v roce 1972, kdy byla tato nemoc plošně vymýcena. To ovšem znamená, že značná část současné populace je proti případnému znovurozšíření nemoci náchylná.

Základní struktura modelu a kontaktů mezi agenty je následující:

- Model rozlišuje několik typů míst: domácnosti, pracoviště, školy, nemocnice, hřbitov. Ke kontaktu dochází pouze v rámci těchto míst.
- V modelu jsou dvě samostatná města o stejné velikosti a struktuře.
- Dospělí agenti se pohybují mezi domácností a pracovištěm, děti mezi domácností a školou. Část dospělých pracuje v nemocnici, malá část dospělých pracuje v druhém městě.

Model je kalibrován na základě historických dat o šíření neštovic. Konkrétní nastavení parametrů nemoci odráží co nejvěrněji skutečnost: během prvních 12 dnů je jedinec infikovaný, ale nemoc se neprojevuje a nepřenáší, další tři dny se nemoc projevuje a jedinec je infekční, pak následuje osmidenní období silných projevů nemoci a silné infekčnosti, poté se jedinec buď uzdraví, nebo zemře.

Pomocí tohoto modelu autoři porovnávají tři způsoby zásahu proti epidemii: žádný zásah, plošná vakcinace a sledování kontaktů. Na základě statistických analýz mnoha běhů modelu pak autoři navrhnou kombinovaný způsob vakcinace a dávají obecná doporučení ohledně potenciálního bioteroristického útoku.

### Systém EpiSimS

Příkladem rozsáhlého systému pro modelování epidemií je systém EpiSimS (Epidemiological Simulation System). Tento systém staví na reálných geografických datech

a na individuálních heterogenních agentech. Pohyb agentů po prostředí vychází z dat o denních aktivitách a dopravě, data jsou poskytována dvěma rozsáhlými externími simulačními balíky. Chování agenta je mimo jiné ovlivněno i jeho zdravotním stavem, např. agent, u kterého již nemoc propukla, zůstane doma, místo aby cestoval do práce. Agenti mají také přiřazen věk a sociální status a tyto parametry jsou zohledněny při chování agenta a při přenosu nemoci.

Systém v sobě zahrnuje předpřipravené různé způsoby zásahu proti epidemii, např. vakcinace na základě symptomů či podle sledování kontaktů nemocných osob. Jde o obecný systém, ve kterém je možné pomocí nastavení parametrů snadno modelovat různé nemoci.

Pro ilustraci zmiňme konkrétní případovou studii vypracovanou pomocí tohoto modelu (Del Valle et al., 2006). Model zachycuje okolí Los Angeles. Celkem zahrnuje 16 milionů agentů (lidí) a půl milionu míst (domy, školy, pracoviště a další). Modelovaná epidemie je pandemie chřipky, přičemž jsou zohledněny různé fáze nemoci (podobně jako u výše popsaných neštovic). Parametry jsou kalibrovány podle pandemie španělské chřipky z roku 1918. Studie s tímto modelem se zaměřují především na analýzu šíření epidemie bez zásahů a na efektivnost různých zásahů. Jak je patrné z počtu agentů a míst v modelu, jde o velmi rozsáhlý model – simulace takového modelu se provádí na výkonných paralelních výpočetních strojích a zabere řádově desítky minut.

## 11.5 Shrnutí

- Epidemie se dobře modelují, protože dynamika epidemie je do velké míry nezávislá na konkrétním průběhu nemoci.
- Pomocí podobných modelů můžeme zachytit velmi odlišné typy epidemií, např. biologické nemoci, počítačové viry a šíření nových technologií.
- Základní modely epidemií jsou SIS, SIR, SIRS ( $S$  = zdravý a náchylný,  $I$  = infekční,  $R$  = odolný).
- Na základním SIR modelu epidemie jsme ukázali realizaci pomocí matematického modelu, modelu s agenty a modelu na síti.
- Základní model lze dále rozšiřovat mnoha způsoby: vliv prostoru a topologie kontaktů, vliv heterogenity populace a populační dynamiky, zkoumání metod zásahu proti epidemii, mutace nemocí.
- Zkoumají se nejenom jednoduché abstraktní modely, ale také rozsáhlé modely s vysokým stupněm realističnosti.