

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

# APLIKÁCIE DIFERENCIÁLNYCH ROVNÍC V MEDICÍNE

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

## APLIKÁCIE DIFERENCIÁLNYCH ROVNÍC V MEDICÍNE

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Manažérska matematika  
Študijný odbor: 1114 Aplikovaná matematika  
Katedra: Katedra matematickej analýzy a numerickej matematiky  
Vedúci práce: prof. RNDr. Jaroslav Jaroš, CSc.

Bratislava, 2015

Bc. Soňa Kostanjevcová



Univerzita Komenského v Bratislave  
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

## ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

**Meno a priezvisko študenta:** Bc. Soňa Kostanjevcová  
**Študijný program:** manažérska matematika (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)  
**Študijný odbor:** 9.1.9. aplikovaná matematika  
**Typ záverečnej práce:** diplomová  
**Jazyk záverečnej práce:** slovenský  
**Sekundárny jazyk:** anglický

**Názov:** Aplikácie diferenciálnych rovníc v medicíne  
*Applications of differential equations in medicine*

**Cieľ:** Cieľom práce je ukázať ako je možné využiť obyčajné diferenciálne rovnice v rôznych oblastiach medicíny.

**Vedúci:** prof. RNDr. Jaroslav Jaroš, CSc.  
**Katedra:** FMFI.KMANM - Katedra matematickej analýzy a numerickej matematiky  
**Vedúci katedry:** doc. RNDr. Zbyněk Kubáček, CSc.  
**Dátum zadania:** 29.11.2013

**Dátum schválenia:** 29.11.2013  
prof. RNDr. Michal Fečkan, DrSc.  
garant študijného programu

študent

vedúci práce

## Pod'akovanie

Touto cestou by som sa chcela poďakovať svojmu vedúcemu diplomovej práce prof. RNDr. Jaroslavovi Jarošovi, CSc. za jeho pomoc a ochotu, rovnako tak za jeho názory a usmernenia, ktoré mi pomohli pri písaní práce.

# Abstrakt

Kostanjevcová, Soňa. *Aplikácie diferenciálnych rovníc v medicíne*. Diplomová práca. Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra matematickej analýzy a numerickej matematiky. Vedúci práce: prof. RNDr. Jaroslav Jaroš, CSc., Bratislava, 2015, 67s.

Cieľom tejto práce je ukázať využitie rôznych typov diferenciálnych rovníc v medicíne. Autor predpokladá, že čitateľ je oboznámený so základnou teóriou obyčajných diferenciálnych rovníc a sústreďuje sa vyslovene na aplikáciu v konkrétnych oblastiach medicíny. Štruktúra práce je rozdelená na jednotlivé kapitoly obsahujúce úvod do medicínskeho pozadia problému, po ktorom nasleduje popísanie problému pomocou diferenciálnych rovníc a následne informácie o riešeníach. V prvých kapitolách diplomovej práce sa stretávame s aplikáciou lineárnej diferenciálnej rovnice 1. rádu v oblasti chirurgie pri použití akútnej normovolemickej hemodilúcie a v oblasti súdneho lekárstva, kde diferenciálna rovnica pomáha určovať čas smrti. Nasleduje použitie lineárnej diferenciálnej rovnice 2. rádu v diabetológii pri testoch na zisťovanie cukrovky. Prácu uzatvára kapitola, ktorá sa zaoberá systémami diferenciálnych rovníc s použitím v oblasti epidemiológie pri popisovaní šírenia infekčných chorôb.

**Kľúčové slová:** obyčajná diferenciálna rovnica, akútna normovolemická hemodilúcia, epidemiologický model šírenia infekčných chorôb, testovanie diabetes mellitus

# Abstract

Kostanjevcová, Soňa. *Applications of differential equations in medicine*. Master's thesis. Comenius University, Faculty of mathematics, physics and informatics, Department of mathematical analysis and numerical mathematics. Supervisor: prof. RNDr. Jaroslav Jaroš, CSc., Bratislava, 2015, 67p.

The aim of this study is to show utilization of different kinds of differential equations in medicine. The author assume, that the reader knows the basics about theory of ordinary differential equations and concentrates on applications in concrete parts of medicine. Structure of the study is divided into chapters containing introduction to medical problem, then description of the problem using differential equations and finally information about solutions of the problem. In first two chapters of master's thesis we deal with the application of first order linear differential equations in surgery while using acute normovolemic hemodilution and in forensic medicine while determining the time of death of the victim. In another chapter, there is an application of second order differential equation in diabetology while testing diabetes mellitus. The last chapter contains systems of differential equations while using them in epidemiology describing spread of infectious diseases.

**Key words:** ordinary differential equation, acute normovolemic hemodilution, epidemiological model of spreading infectious diseases, testing of diabetes mellitus

# Obsah

<b>Zoznam obrázkov</b>	<b>8</b>
<b>Úvod</b>	<b>9</b>
<b>1 Využitie ODR v chirurgii</b>	
<b>Akútna normovolemická hemodilúcia</b>	<b>10</b>
Porovnanie "klasickkej metódy" s ANH . . . . .	11
"Klasická metóda" . . . . .	11
ANH . . . . .	14
Výhody ANH z globálneho hľadiska . . . . .	21
Nevýhody ANH . . . . .	22
Kedy ideálne použiť ANH . . . . .	22
<b>2 Využitie ODR v súdnom lekárstve</b>	
<b>Zisťovanie času smrti</b>	<b>24</b>
<b>3 Využitie ODR v diabetológii</b>	
<b>Testovanie cukrovky</b>	<b>27</b>
Jednoduchý model . . . . .	28
Nedostatky modelu . . . . .	32
Vylepšenie modelu . . . . .	32
<b>4 Využitie ODR v epidemiológii</b>	
<b>Šírenie infekčných chorôb</b>	<b>35</b>
SIR . . . . .	37
Základné reprodukčné číslo . . . . .	44
Modifikácie SIR modelu . . . . .	45
SI . . . . .	46
SIS . . . . .	47
SIRS . . . . .	48
SEIR . . . . .	49
MSEIR . . . . .	51

SIR model a vakcinácia . . . . .	51
SIR model v prípade endémie . . . . .	52
Modelovanie šírenia kvapavky . . . . .	52
Modelovanie šírenia virózy v bratislavskej škôlke . . . . .	54
Modelovanie šírenia chrípky na Slovensku . . . . .	55
<b>Záver</b>	<b>58</b>
<b>Literatúra</b>	<b>60</b>
<b>Prílohy</b>	<b>64</b>



## Zoznam obrázkov

1	Princíp ANH . . . . .	10
2	Zloženie krvi na začiatku operácie . . . . .	12
3	"Net savings" v závislosti od počiatočného objemu krvi [ml] . . . . .	17
4	"Net savings" v závislosti od minimálneho hematokritu . . . . .	19
5	"Net savings" v závislosti od predpokladanej straty krvi . . . . .	21
6	Priebeh $g(t)$ v závislosti od času . . . . .	31
7	Schéma SIR . . . . .	38
8	Vývoj sektorov S,I,R v čase $t$ . . . . .	43
9	Schéma SI . . . . .	46
10	$i(t)$ pre SI . . . . .	47
11	$s(t)$ pre SI . . . . .	47
12	Schéma SIS . . . . .	48
13	$i(t)$ pre SIS . . . . .	49
14	$s(t)$ pre SIS . . . . .	49
15	Schéma SIRS . . . . .	50
16	Schéma SEIR . . . . .	50
17	Schéma MSEIR . . . . .	51
18	Modelované a reálne dáta šírenia choroby v triede A . . . . .	54
19	Predikované a reálne dáta šírenia choroby v triede B . . . . .	55
20	Priebeh virózy na anglickej škole v roku 1978 [23] . . . . .	56
21	Chorobnosť chrípky a chrípke podobným ochoreniam v sezónach 2013/2014, 2014/2015 a predpokladaná chorobnosť na sezónu 2014/2015 [22] . . . . .	56

# Úvod

Počas celého môjho štúdia na Fakulte matematiky fyziky a informatiky som sa veľakrát stretávala s rôznymi matematickými výpočtami, ktoré začali zadáním, pokračovali výpočtom a skončili výsledkom v podobe čísla, písmena, či kombinácie oboch. V súvislosti s tým som sa často stretávala s otázkou, ktorá mi aj sama vrtala v hlave: "K čomu to celé vedie?" Jednou z takýchto "nepochopených" oblastí boli aj diferenciálne rovnice, preto som sa rozhodla začať pátrať po ich hlbšom význame. Už popri písaní bakalárskej práce som sa oboznámila s veľkým množstvom oblastí, v ktorých sa diferenciálne rovnice využívajú. Okrem fyziky patria medzi ne napríklad biológia, ekológia, ekonómia, chémia, geológia, či dokonca psychológia.

Ďalšou oblasťou, v ktorej sa môžu využiť diferenciálne rovnice je medicína. Moja diplomová práca bude zameraná práve na túto oblasť a jej prepojenie s matematikou v súvislosti s využitím obyčajných diferenciálnych rovníc.

Napriek tomu, že čísla, ktoré sa v medicíne vyskytujú vznikajú často na základe skúseností odborných lekárov, matematika tu má tiež dôležité postavenie. Obyčajné diferenciálne rovnice využívame vo veľa okruhoch medicíny, napríklad pomocou nich vieme popísať proces transplantácie ľudského orgánu, rýchlosť hojenia rán, koncentráciu glukózy v žilách, popísať procesy, ktoré v ľudskom tele spôsobujú kardiologické problémy a iné. Tie potom pomáhajú lekárom lepšie pochopiť situáciu a na základe toho prispôbiť liečbu a zvyšovať zdravotnú úroveň.

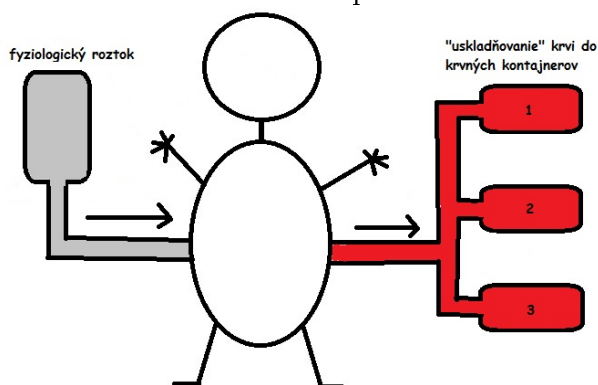
Cieľom práce je vybrať určité partie medicíny, ukázať na nich využitie rôznych typov obyčajných diferenciálnych rovníc a posúdiť, na koľko je toto využitie dôležité a užitočné pre ľudstvo. Pre lineárnu diferenciálnu rovnicu 1. rádu sa budem zaoberať akútnou normovolemickou hemodilúciou, ktorá patrí do oblasti chirurgie, rovnako tak budem skúmať problém určovania času smrti pacienta (obete) z oblasti súdneho lekárstva. V oblasti diabetológie sa využívajú diferenciálne rovnice 2. rádu, ktorými sa budem zaoberať v ďalšom kroku, konkrétne na určovanie detekovania cukrovky. Na záver sa budem venovať systémom obyčajných diferenciálnych rovníc, ktorých využitie ukážem v oblasti epidemiológie pri modelovaní šírenia infekčných chorôb.

# 1 Využitie ODR v chirurgii

## Akútna normovolemická hemodilúcia

Akútna normovolemická hemodilúcia, alebo inak aj metóda ANH je slovné spojenie často používané v súvislosti s medicínskymi operáciami, najmä tými, pri ktorých dochádza k strate veľkého množstva krvi (operácia skoliózy, bedrového kĺbu a iné). Pod pojmom akútna normovolemická hemodilúcia rozumieme odobratie krvi operovaného pacienta bezprostredne pred začiatkom operačného výkonu (tesne pred alebo tesne po podaní anestézie) a nahradenie odobratej krvi fyziologickým roztokom, ktorý obsahuje kryštaloidy, koloidy alebo albumín [17],[19]. Odobratá krv je počas operácie uskladnená v krvných kontajneroch, aby ju pacient mohol prostredníctvom transfúzie po operácii získať naspäť. Ľudovo sa jej hovorí aj "kontrolované krvácanie". Oficiálny názov vznikol zložením troch základných slov, ktoré charakterizujú celý proces: akútna preto, lebo výmena krvi sa udeje pomerne rýchlo, normovolémia znamená normálny objem krvi, teda objem krvi je stále udržiavaný na jeho bežnej hladine a hemodilúcia znamená zriedenie krvi, čo sa udeje pridaním fyziologického roztoku.

Obr. 1: Princíp ANH



Táto metóda vznikla so zámerom zabrániť príliš veľkej strate červených krviniek, ktoré sú pre organizmus nesmierne dôležité a veľmi vzácne nakoľko sa v tele nedokážu vytvárať tak rýchlo ako rýchlo ich človek počas krvácania stráca. Takisto je jej zámerom aj zredukovať, alebo úplne predísť potrebe transfúzii homologickej krvi<sup>1</sup> [20].

<sup>1</sup>homologická (alebo inak aj alogeneická) krv je tá, ktorá pochádza od cudzieho donora - teda nie je to krv toho istého jedinca, ktorý ju daroval

V dnešných dňoch je táto metóda celkom populárna v rámci Európy, naopak, v Spojených štátoch a Kanade v poslednej dobe jej popularita klesá. Údajne patrí medzi jednu z najviac nepochopených techník, čo sa týka konzervácie krvi počas operácií. ANH má dlhú históriu, ktorá sa datuje už od roku 1972. V mnohých krajinách bolo vykonaných mnoho výskumov zameraných na efektivitu ANH, ktoré skončili s rôznymi závermi [25]. Aj v dnešných dňoch je pre súčasných lekárov stále dôležitou a často kladenou otázkou, či a na koľko je táto metóda prospešná. Tu prichádza na rad matematika, pomocou ktorej môžeme situáciu modelovať a dopracovať sa ku konkrétnym číslam.

## Porovnanie "klasickej metódy" s ANH

Skúsme situáciu modelovať na konkrétnom príklade. Predstavme si pacienta, ktorý musí podstúpiť ťažšiu operáciu. Priemerný dospelý človek (cca 70kg) má v sebe približne 5 litrov krvi. Určitá časť z toho je hematokrit - pomer červených krviniek k celkovému objemu krvi. U žien je to väčšinou približne 40%, u mužov 45%. Nech je momentálne naším pacientom žena. Keďže ide o ťažkú operáciu, predpokladáme, že počas nej môže stratiť až 2,5 litra krvi (zväčša sa nepredpokladá väčšia strata ako 50% objemu krvi).

### "Klasická metóda"

Pokiaľ by operácia prebiehala "klasickým" spôsobom, pri strate krvi by sme udržiavali hladinu telesnej tekutiny pomocou fyziologického roztoku stále na úrovni 5 litrov, pričom si treba uvedomiť, že fyziologický roztok neobsahuje červené krvinky. Vieme zostaviť obyčajnú diferenciálnu rovnicu, pomocou ktorej vypočítame množstvo červených krviniek na konci operácie.

Pri zostavovaní rovnice budeme predpokladať, že pri infúzii sa fyziologický roztok okamžite zmiešava s krvou.

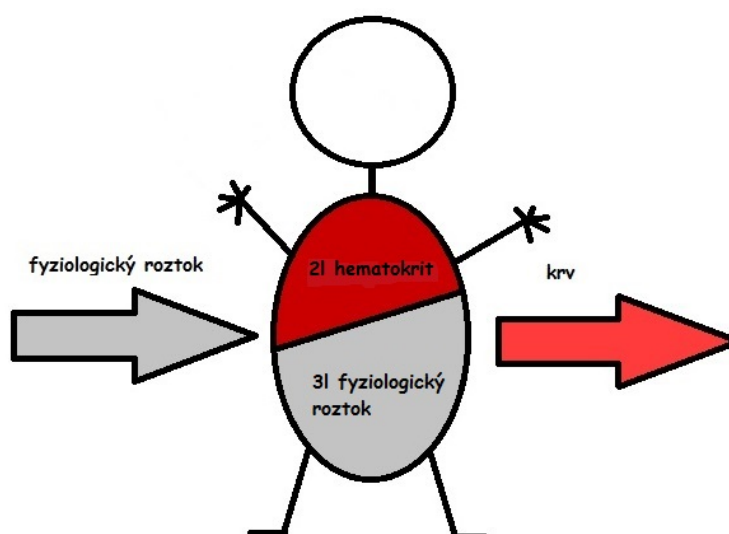
Označme ako  $x(t)$  počet litrov fyziologického roztoku v tele v čase  $t$ . Vieme, že 40% objemu celej krvi tvoria červené krvinky, teda hematokrit je  $0.4 \times 5 = 2$  litre. Zvyšné 3 litre objemu krvi môžeme pre naše účely považovať za fyziologický roztok

(napriek tomu, že v skutočnosti obsahuje iné zložky ako fyziologický roztok, napríklad biele krvinky, plazmu...), lebo potrebujeme len rozlíšiť, či táto časť telesných tekutín krvného obehu obsahuje alebo neobsahuje červené krvinky. Rovno nám z toho vyplynie začiatočná podmienka

$$x(0) = 3.$$

Situácia je pre uľahčenie znázornená na obrázku č.2.

Obr. 2: Zloženie krvi na začiatku operácie



Fyziologický roztok bude do tela pritekať rovnakou rýchlosťou ako bude krv z tela odtekať, teda objem krvi v tele bude nezávislý od času a teda konštantný

$$V(t) \equiv 5.$$

Nás bude zaujímať množstvo červených krviniek po strate 2,5 litra krvi. Nech krv odteká rýchlosťou  $k \frac{l}{min}$ , teda musíme zistiť množstvo v čase  $t = \frac{2,5}{k}$  min.

Z tela odtečie  $k$  litrov zmesi za minútu, teda množstvo fyziologického roztoku, ktoré odbudne bude  $\frac{k}{5}x$ .

Do tela pribudne  $k$  litrov fyziologického roztoku za minútu a zmena množstva v závislosti od času je rozdiel pribúdajúceho a odbúdajúceho množstva, teda máme

$$\frac{dx}{dt} = k - \frac{k}{5}x,$$

po úprave

$$x' + \frac{k}{5}x = k, \quad (1)$$

čo je lineárna nehomogénna diferenciálna rovnica 1. rádu so začiatočnou podmienkou  $x(0) = 3$ .

Budeme najprv riešiť homogénnu rovnicu

$$x' + \frac{k}{5}x = 0.$$

Metóda separácie premenných nám dáva nasledovné riešenie:

$$x_{VB} = de^{-\frac{k}{5}t}, \quad d \in \mathbb{R},$$

kde  $x_{VB}$  je všeobecné riešenie homogénnej rovnice. Nehomogénnu rovnicu môžeme vyriešiť pomocou metódy variácie konštánt:

$$\begin{aligned} x &= d(t)e^{-\frac{k}{5}t}, \\ x' &= d'(t)e^{-\frac{k}{5}t} + d(t)\left(-\frac{k}{5}\right)e^{-\frac{k}{5}t}. \end{aligned} \quad (2)$$

Po dosadení do rovnice (1) a vyjadrení  $d$  dostaneme

$$d(t) = 5e^{\frac{k}{5}t}.$$

Po dosadení do rovnice (2) dostaneme partikulárne riešenie s pravou stranou  $x_{PS}$ :

$$x_{PS} = 5e^{\frac{k}{5}t} \cdot e^{-\frac{k}{5}t} = 5.$$

Všeobecné riešenie nehomogénnej diferenciálnej rovnice  $x_{VS}$  dostaneme ako súčet všeobecného riešenia bez pravej strany a partikulárneho riešenia s pravou stranou:

$$x_{VS} = x_{VB} + x_{PS} = de^{-\frac{k}{5}t} + 5. \quad (3)$$

Teraz využijeme začiatočnú podmienku:

$$x_0 = de^{-\frac{k}{5}t_0} + 5, \quad x_0 = 3 \text{ pre } t_0 = 0,$$

$$3 = d + 5 \Rightarrow d = -2.$$

Po dosadení do rovnice (3) dostaneme

$$x_{VS} = -2e^{-\frac{k}{5}t} + 5.$$

Chceme zistiť  $x$  v čase  $t = \frac{2,5}{k}$ :

$$x = -2e^{-\frac{k}{5} \frac{2,5}{k}} + 5 = -2e^{-0,5} + 5 \doteq 3,787 \text{ litra fyziologického roztoku}$$

$$\Rightarrow 5 - 3,787 = 1,213 \text{ litra červených krviniek.}$$

Pri bežnej metóde by mal teda pacient na konci operácie 1,213 litra červených krviniek, čo predstavuje hematokrit 24,26%.

## ANH

Rozoberme teraz prípad, v ktorom by lekári použili metódu ANH. Na to, aby sme mohli zistiť, koľko krvi môžeme na začiatku operácie pacientovi odobrať, potrebujeme poznať minimálny hematokrit, ktorý musí pacient vždy mať, aby pre neho operácia nemala fatálne ani žiadne iné nežiaduce následky. Nech je to 20%.

Vieme teda, že na konci operácie musí mať pacient minimálne 1 liter červených krviniek, čiže  $x = 5 - 1 = 4$  litre fyziologického roztoku. Z toho dostaneme začiatočnú podmienku

$$x\left(\frac{2,5}{k}\right) = 4.$$

Všetky ostatné podmienky ostávajú rovnaké, takže na výpočet môžeme použiť tú istú diferenciálnu rovnicu:

$$x_0 = de^{-\frac{k}{5}t_0} + 5, \quad x_0 = 4 \text{ pre } t_0 = \frac{2,5}{k},$$

$$4 = de^{-0,5} + 5.$$

Z toho dostaneme  $d \doteq -1,649$ , teda máme

$$x_0 = -1,649e^{-\frac{k}{5}t_0} + 5.$$

Chceme vedieť, koľko červených krviniek musíme nechať pacientovi na začiatku, teda počítame pre čas  $t_0 = 0$ , z čoho dostaneme výsledok:

$x_0 = -1,649 + 5 = 3,351$  litra fyziologického roztoku, čiže 1,649 litra červených krviniek, čo predstavuje hematokrit 32,98%.

Urobme teraz porovnanie našich výsledkov:

Pri "klasickej" metóde mala pacientka na začiatku 2 litre červených krviniek. Na konci operácie ostalo v jej krvi 1,213 litra, teda počas operácie stratila 0,787 litra

červených krviniek.

Pri použití akútnej normovolemickej hemodilúcie sme určité percento červených krviniek odobrali už pred začiatkom operácie, teda počiatočný stav červených krviniek bol 1,649 litra oproti konečnému stavu 1 liter. Došlo teda k strate 0,649 litra červených krviniek.

V tomto prípade sme prišli k jednoznačnému matematickému záveru, že pri danom konkrétnom pacientovi by sme pomocou použitia metódy ANH zachránili  $0,787 - 0,649 = 0,138$  litra červených krviniek, teda túto metódu považujeme za výhodnejšiu. Takýto záver by sme však mohli vzhľadom na realitu považovať za vcelku obmedzený.

Podme sa na situáciu pozrieť z rôznych hľadísk a konkrétny príklad, ktorý sme uviedli, predstavíme vo všeobecnejších rovinách:

1) V prvom prípade nebudeme mať presne určený objem, ale označíme ho ako konštantu  $V$ . Naša diferenciálna rovnica potom bude mať tvar:

$$x' + \frac{k}{V}x = k, \quad (4)$$

pričom začiatočnou podmienkou bude

$$x(0) = V - 0,4V = 0,6V.$$

Všeobecné riešenie rovnice bude mať tvar

$$x_{VS} = de^{-\frac{k}{V}t} + V, \quad (5)$$

odkiaľ nám zo začiatočnej podmienky vyjde  $d = -0,4V$ , teda po dosadení:

$$x_{VS} = -0,4Ve^{-\frac{k}{V}t} + V.$$

Predpokladáme, že pacient počas operácie stratí 50% pôvodného objemu krvi nech bol tento objem akýkoľvek, čiže konečný stav, ktorý chceme zistiť po skončení operácie budeme hľadať v čase  $t = \frac{V}{2k}$  a dostaneme výsledok

$$x = -0,4Ve^{-0,5} + V.$$

Ak chceme dostať množstvo červených krviniek na konci operácie, musíme tento výsledok ešte odčítať od celkového objemu  $V$ , teda budeme mať  $0,4Ve^{-0,5}$  červených



krviniek. Ak chceme vypočítať stratu pri "klasicknej" metóde, odčítame celý výraz od pôvodného objemu červených krviniek, teda dostaneme

$$0,4V - 0,4Ve^{-0,5}. \quad (6)$$

Pri metóde ANH opäť využijeme pôvodnú diferenciálnu rovnicu (4), ale s novou začiatčnou podmienkou, ktorá bude

$$x\left(\frac{V}{2k}\right) = V - 0,2V = 0,8V.$$

Po dosadení do rovnice (5) dostaneme  $d = -0,2Ve^{0,5}$ , teda výsledok bude mať tvar

$$x = -0,2Ve^{0,5} \cdot e^{-\frac{k}{V}t} + V,$$

a veľkosť  $x$  pre čas  $t = 0$  bude  $x = -0,2Ve^{0,5} + V$ . Požadované množstvo červených krviniek na začiatku operácie opäť získame odčítaním výrazu od celkového objemu  $V$  a dostaneme  $0,2Ve^{0,5}$ . Stratu krvi dostaneme ako rozdiel začiatočného a koncového stavu, teda

$$0,2Ve^{0,5} - 0,2V. \quad (7)$$

Čistú záchranu červených krviniek získame ako rozdiel strát pri oboch metódach, teda rozdiel výrazov (6) a (7). Môžeme to formulovať ako funkciu

$$y_1 = (0,4V - 0,4Ve^{-0,5}) - (0,2Ve^{0,5} - 0,2V), \quad (8)$$

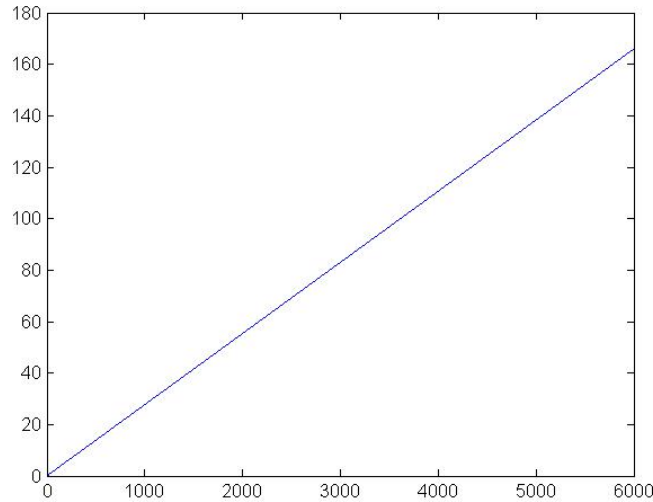
kde  $V$  je počiatočný objem krvi pacienta a  $y_1$  predstavuje čistú záchranu, tzv. "net savings", teda nám ukazuje koľko červených krviniek sa zachránilo pri ANH v porovnaní s bežnou metódou.

Graf funkcie (8) máme znázornený na obrázku č.3.

Vidíme, že s rastúcim počiatočným objemom krvi v tele lineárne rastie aj čistá záchrana červených krviniek. Čím väčší objem krvi má pacient na začiatku, tým viac červených krviniek mu môžeme ušetriť.

Otázkou ostáva, ako u jednotlivých pacientov zistíme ich počiatočné objemy krvi. Toto číslo sa vyznačuje vysokou variabilitou u jednotlivých pacientov, takže vo všeobecnosti je neznáme. Existujú však rôzne odhady, ktoré sa zväčša zakladajú na telesnej hmotnosti človeka, prípadne jeho výšky a veľkosti povrchu jeho tela, ale aj

Obr. 3: "Net savings" v závislosti od počiatocného objemu krvi [ml]



jeho veku. Veľmi približné a jednoduché odhady sa robia na základe váhy pacienta. U žien sa počíta  $70ml$  na  $kg$ , u mužov  $75ml$  na  $kg$ . Teda  $90kg$  ťažký chlap by mal mať  $90 \times 75 = 6750ml$  krvi [25]. Niektorá literatúra však uvádza aj  $60 - 65ml$  na  $kg$  u žien a  $67 - 70ml$  na  $kg$  u mužov [20]. U detí sa tieto hodnoty menia:  $95ml$  na  $kg$  u predčasne narodených novorodencoch,  $90ml$  na  $kg$  u úplne donosených novorodencoch,  $80ml$  na  $kg$  pri deťoch do jedného roka a  $60 - 70ml$  na  $kg$  u ostatných detí.

V súčasnosti existuje už aj presnejší algoritmus na odhad objemu krvi v tele človeka ([11],s.566):

$$BV_e = \frac{\frac{HK_{LVpredANH}}{e^{\frac{OK}{BV_i}}} - HK_{LVpredANH}}{(HK_{LVpoANH} - HK_{LVpredANH}) \times 0,719} \times BV_i,$$

kde

$BV_e[ml]$  - odhadovaný počiatocný objem krvi pred začatím operácie

$HK_{LV}$  - "large vessel" hematokrit - podiel objemu červených krviniek vo väčších cievach a objemu celej krvi v týchto cievach (červené krvinky v širších cievach majú zvyčajne vyššiu koncentráciu ako červené krvinky v užších cievach)

$OK[ml]$  - množstvo odobratej krvi pred začatím ANH

$BV_i[ml]$  - teoretický ideálny objem krvi vypočítaný na základe výšky a váhy človeka.

Zaujímavosťou však je, že tento algoritmus vznikol za pomoci nameraných hodnôt

hematokritu pred a po vykonaní ANH retrospektívnou metódou, preto ho pred vykonaním ANH použiť nevieme. Ako odhad však môžeme použiť  $BV_i$ , ktorý je súčasťou algoritmu:

$$BV_i = 2243 \times BSA_i,$$

kde  $BSA_i$  [ $m^2$ ] je teoretický ideálny povrch tela, pričom

$$BSA_i = 0,01545 \times W_i^{0,46336} \times H^{0,54468},$$

kde  $H$ [cm] je výška pacienta a  $W$ [kg] je váha pacienta, ktorá je všeobecne odhadovaná ako  $W = 0,9 \times (H - 100)$  ([11],s.565).

Podme sa ale vrátiť k pôvodnému príkladu a rozoberme teraz inú situáciu:

2) Predpokladáme, že veličina, ktorá sa nám bude v tomto prípade meniť, je minimálne požadované množstvo červených krviniek, resp. hematokrit, ktorý daný pacient znesie, aby operáciu zvládol bez nežiadúcich účinkov. V prípade "klasickkej metódy" to máme tentokrát jednoduché, lebo minimálne množstvo červených krviniek nám v rovnici nevystupuje, čiže počet zachránených červených krviniek bude stále rovnaký ako v prvom prípade, teda 0,787 litra červených krviniek.

Označme v prípade ANH metódy  $M$ [l] ako minimálne množstvo červených krviniek, ktoré musí v pacientovi ostať. Riešime tú istú rovnicu (1), ktorej výsledok je (3):

$$x_{VS} = de^{-\frac{k}{5}t} + 5,$$

ale začiatočná podmienka bude

$$x\left(\frac{2,5}{k}\right) = 5 - M,$$

z čoho dostaneme  $d = -Me^{0,5}$ , teda rovnica bude mať po dosadení tvar

$$x = -Me^{0,5} \cdot e^{-\frac{k}{5}t} + 5.$$

Pre  $t = 0$  bude  $x_0 = -Me^{0,5} + 5$ , kde  $x_0$  predstavuje množstvo fyziologického roztoku na začiatku operácie, teda množstvo červených krviniek bude  $Me^{0,5}$ . Vieme, že na konci operácie bude mať pacient  $M$  litrov červených krviniek, teda strata bude  $Me^{0,5} - M = M(e^{0,5} - 1)$ . "Net savings" v porovnaní s "klasickou" metódou bude teda

$0,787 - M(e^{0,5} - 1)$ . Funkcia bude mať tvar

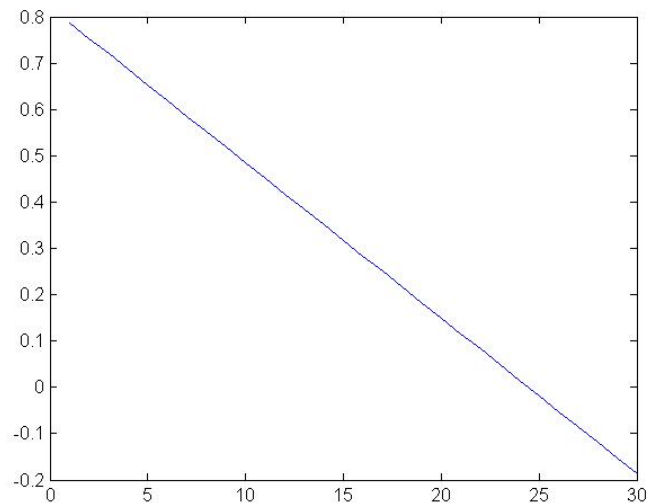
$$y_2 = 0,787 - M(e^{0,5} - 1),$$

pričom  $y_2$  predstavuje čistú záchranu červených krviniek. Keďže hematokrit sa zväčša zadáva v percentuálnom vyjadrení, môžeme označiť  $Z[\%] = \frac{M}{5}100$  a potom dostaneme funkciu

$$y_2 = 0,787 - \frac{5}{100}Z(e^{0,5} - 1), \quad (9)$$

kde  $Z$  je percentuálne vyjadrenie minimálneho hematokritu, ktoré pacient ešte znesie. Tvar funkcie vyjadruje obrázok č.4.

Obr. 4: "Net savings" v závislosti od minimálneho hematokritu



Vidíme, že čím menší hematokrit človek znesie, tým je pre neho ANH z hľadiska záchrany červených krviniek výhodnejšia. Môžeme si všimnúť, že v prípade vyššieho percenta hematokritu (približne 25% a viac) sa  $y_2$  dostáva pod nulovú hodnotu, teda ANH sa javí byť nevýhodná. Je to preto, lebo pri "klasickej metóde" z prvého príkladu pacient na konci operácie skončil s hodnotou 24,26% hematokritu, teda pokiaľ je podmienka, aby mal na konci operácie viac, úspora určite nebude vyššia. U takýchto pacientov sú operácie s veľkou stratou krvi veľmi rizikové. Týka sa to najmä pacientov, ktorí trpia anémiou, alebo inak aj chudokrvnosťou, teda majú samo o sebe znížený hematokrit. Pri týchto pacientoch by mohlo mať použitie ANH fatálne následky.

Reálne sa  $Z$  pohybuje približne medzi 10% a 30% (záleží to od schopnosti tela pacienta vyrovnať sa so znižujúcim sa obsahom kyslíka v tepnách, ale aj od iných faktorov). Pokiaľ nadobudne  $Z$  hodnotu nižšiu ako 20% hovoríme o extrémnej akútnej normovolemickej hemodilúcii, nad 28% sa jej hovorí limitovaná alebo umiernená ANH [19].

**3)** V poslednom prípade sa pozrieme na závislosť "net savings" od toho, akého druhu operácie sa ANH týka, resp. aké silné krvácanie a stratu krvi predpokladáme. Označme  $S[l]$  ako počet litrov krvi, ktoré predpokladáme, že pacient počas operácie stratí. Začneme "klasickou" metódou. Opäť riešime rovnakú diferenciálnu rovnicu (1), ktorej výsledok je (3), s rovnakou začiatočnou podmienkou  $x(0) = 3$ , teda všeobecný výsledok bude

$$x = -2e^{-\frac{k}{5}t} + 5.$$

Nás teraz zaujíma  $x$  v čase  $t = \frac{S}{k}$ , čiže dostaneme, že na konci operácie, bude mať pacient  $x = -2e^{-\frac{S}{5}} + 5$  fyziologického roztoku, teda  $2e^{-\frac{S}{5}}$  červených krviniek. Strata pri "klasicknej" metóde teda bude  $2(1 - e^{-\frac{S}{5}})$ .

Pri metóde ANH počítame diferenciálnu rovnicu (3) so začiatočnou podmienkou  $x(\frac{S}{k}) = 4$ . Z toho nám vyjde  $d = -e^{\frac{S}{5}}$  a  $x$  v čase  $t = 0$  bude  $x = -e^{\frac{S}{5}} + 5$ . Z toho vieme zistiť množstvo červených krviniek na začiatku operácie, ktoré bude  $e^{\frac{S}{5}}$ . Strata červených krviniek pri metóde ANH bude  $e^{\frac{S}{5}} - 1$  a "net savings" opäť vypočítame ako rozdiel dvoch strát obidvoch metód, teda  $2(1 - e^{-\frac{S}{5}}) - e^{\frac{S}{5}} + 1$ . Opäť vytvoríme funkciu

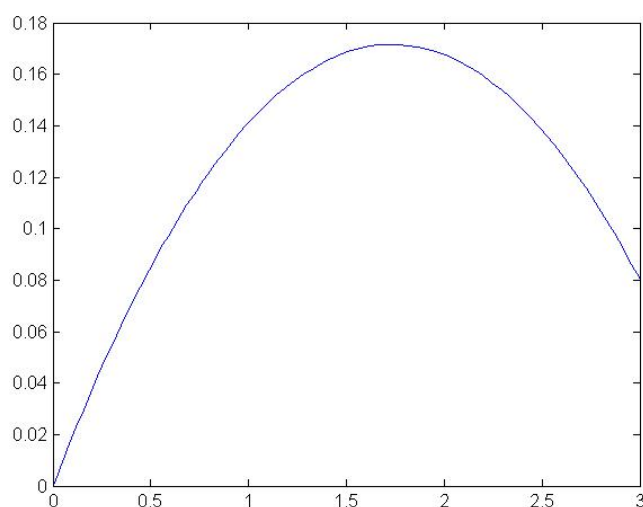
$$y_3 = 2(1 - e^{-\frac{S}{5}}) - e^{\frac{S}{5}} + 1, \quad (10)$$

kde  $y_3$  predstavuje "net savings" v závislosti od predpokladanej straty krvi počas operácie. Priebeh funkcie je znázornený na obrázku č.5.

Tentokrát sme dostali konkávnu funkciu, takže už neplatí "čím väčšia plánovaná strata, tým väčšia úspora červených krviniek", čo je zaujímavý výsledok, lebo ANH sa zväčša používa pri operáciách, u ktorých sa predpokladá vysoká strata krvi. Väčšinou sa však nepredpokladá vyššia strata ako 50% objemu krvi, čo je v našom prípade 2,5 litra, teda pokiaľ vezmeme interval  $S \in \langle 0; 2,5 \rangle$ , ANH sa javí byť účinnejšou pri väčších stratách. Maximálnu účinnosť nadobúda v hodnote  $S = 1,73$  litra.

Prišli sme teda k rôznym výsledkom a záverom, čo sa týka efektívnosti ANH

Obr. 5: "Net savings" v závislosti od predpokladanej straty krvi



metódy z pohľadu matematických výpočtov. Na situáciu sa však treba pozrieť aj z reálnejšieho pohľadu. Na jednej strane netreba zabúdať na predpoklady, ktoré sme v rovnici pre zjednodušenie využili, na strane druhej, aj keď naše predpoklady vplývajú na výsledok nepatrne, musíme sa pozrieť na situáciu z globálneho hľadiska. Treba posúdiť, či je záchrana daného množstva červených krviniek dostatočne opodstatnená vzhľadom na zložitosť procedúry, vzniknuté náklady, risk spojený s touto metódou, nepriaznivé účinky, ktoré môže mať na pacienta a iné [21].

### Výhody ANH z globálneho hľadiska

Ako sme už spomínali vyššie, jedna z najpodstatnejších výhod ANH spočíva v tom, že sa jedná o autolognú transfúziu<sup>2</sup>. Takýmto spôsobom sa rapídne znižuje riziko nepriaznivej reakcie po transfúzii, ktoré vzniká pri alogeneickej transfúzii<sup>3</sup>. Taktiež sa eliminuje riziko prenosu infekčných chorôb [26].

Samozrejme, metóda ANH nie je jedinou existujúcou metódou z kategórie autologných transfúzií. Najznámejšou a najrozšírenejšou je tzv. metóda PAD alebo inak PABD z anglického "preoperative autologous blood donation". Princíp spočíva v tom, že pokiaľ ide pacient na plánovanú operáciu, pri ktorej vie, že dôjde k veľkej strate

<sup>2</sup>je to transfúzia krvi, pri ktorej je donorom ten istý jedinec, ktorý krv napokon dostane

<sup>3</sup>transfúzia krvi od iného "cudzieho" jedinca

krvi, môže si predom "uschovať" časť svojej krvi a následne ju po operácii pomocou transfúzie získať naspäť. Ukázalo sa však, že táto metóda má v porovnaní s ANH veľa nevýhod. Jednak neponúka transfúziu čerstvej krvi, jednak je náročnejšia na náklady a na rozdiel od ANH sa nemôže použiť pri urgentných operáciách [27],[18],[19].

Ďalšou metódou z kategórie autologných transfúzií je tzv. IBS metóda, ktorej skratka pochádza z názvu "intraoperative blood salvage". Podstatou tejto metódy je spätná autotransfúzia krvi, ktorú pacient vykrváca priamo počas operácie. Bližšie sa touto metódou momentálne nebudeme zaoberať, ale rôzne štúdie aj matematické výpočty tvrdia, že ani táto metóda nie je z hľadiska záchrany červených krviniek výhodnejšia ako ANH. Viac informácií sa môže čitateľ dozvedieť tu [6].

Ďalšie praktické využitie ANH je pri pacientoch, ktorí z náboženských dôvodov odmietajú transfúziu krvi ako dôkaz viery, pričom operáciu metódou ANH sú za istých podmienok ochotní podstúpiť. Typickým príkladom sú Svedkovia Jehovovi<sup>4</sup> [20],[15],[25].

## Nevýhody ANH

Doposiaľ sme rozoberali len pozitívne stránky ANH, ale treba sa pozrieť aj na nebezpečenstvá a riziká spojené s touto metódou. Ako už bolo spomenuté vyššie, ANH v žiadnom prípade nemôžeme použiť u pacientov, ktorí majú anémiu, pretože hodnota ich hematokritu je samo o sebe nízka. ANH môže takisto pri nesprávnom použití spôsobiť narušenie ľadvinových funkcií, chorobu srdcovej tepny, aortálnu stenózu<sup>5</sup> (ak majú pacienti zvýšený minútový srdečný objem), zvýšenú hypertenziu<sup>6</sup>, problémy spôsobujúce zrážanie krvi, ba dokonca pľúcne ochorenia [26]. Pokiaľ už týmito poruchami trpia, za žiadnych okolností nemôžu podstúpiť ANH.

## Kedy ideálne použiť ANH

Aby sme čo najviac obmedzili riziká vzniku týchto nežiaducich dôsledkov, musíme veľmi dobre posúdiť, ktorý pacient je a ktorý nie je vhodný na to, aby podstúpil ANH.

---

<sup>4</sup>náboženská skupina, ktorá je známa vytrvalou kazateľskou činnosťou, politickou neutralitou a očakávaním blížiaceho sa konca sveta

<sup>5</sup>nedostatočné otvorenie aortálnej chlopne

<sup>6</sup>zvýšené hodnoty krvného tlaku

Z našich matematických výpočtov sme dospeli k záveru, že najvhodnejší kandidát je pacient s čo najväčším objemom krvi, s najväčšou znášanlivosťou nízkych hodnôt hematokritu a taký, ktorý musí podstúpiť operáciu, pri ktorej dochádza k veľkej strate krvi. ANH sa najviac osvedčila pri zdravých dospelých mladších jedincoch, ktorí podstúpili operácie týkajúce sa srdca, neurochirurgických, ortopedických, vaskulárnych zákrokov, operácie hrudného koša, či urologické operácie a iné [25], [20]. Úspešné boli však aj operácie, ktoré sa týkali detí a starších jedincov, ktorí nemali žiadne srdcové choroby [19]. Teda nezáleží ani tak od veku pacienta, ako od jeho fyzického zdravia. Vždy však musíme posúdiť aj zdravotný stav konkrétného jedinca, nemôžeme sa spoliehať len na výsledky, ktoré nám vyšli výpočtom, pretože tie vôbec nezohľadňujú, či je alebo nie je pacient náchylný k nežiaducim účinkom po operácii, ku ktorým môže patriť aj závažná otrava krvi, prípadne akútne dýchacie problémy alebo hemoragický šok<sup>7</sup> vedúci k traume [20].

Keď vezmeme do úvahy všetko, čo sme doteraz povedali, môžeme z toho vyvodiť jednoduchý záver: ANH môže byť veľmi užitočnou a efektívnou metódou, čo sa týka záchrany červených krviniek, pomocou nej môžeme uľahčiť život mnohým pacientom a zachrániť tak veľké množstvo krvi, ktorá patrí k najvzácnejším tekutinám sveta. Na druhej strane, v určitých prípadoch môže ANH spôsobiť na pacientovi fatálne následky, preto treba byť veľmi opatrný a obozretný pri jej používaní. Matematika nám vie pomocou diferenciálnych rovníc pomôcť k tomu, aby sme vedeli vypočítať, koľko krvi môžeme odobrať na začiatku operácie, avšak striktné držanie týchto výpočtov tiež nie je správne. Potrebujeme aj schopnosti a skúsenosti lekárov, ktorí vedia posúdiť zdravotný stav pacienta a na základe toho sa rozhodnúť, či a na koľko je ANH vhodná, pretože nie každý pacient je spôsobilý ANH podstúpiť a nie každá operácia si vyžaduje použitie ANH. Treba preto vždy zvážiť všetky možnosti a snažiť sa zvoliť tú najvhodnejšiu.

---

<sup>7</sup>prejavuje sa zníženým prekrvením orgánov, nedokysličením buniek a bez liečby vedie k trvalému poškodeniu orgánov



## 2 Využitie ODR v súdnom lekárstve

### Zisťovanie času smrti

Ďalším odborom v medicíne, v ktorom je možné využiť obyčajné diferenciálne rovnice je súdne lekárstvo. Dôležitou úlohou súdnych lekárov je okrem iného určiť čas smrti zomrelého človeka. Súdni lekári často spolupracujú aj s kriminológmi, pre ktorých je vyšetrovanie prípadu bez času a príčiny smrti veľmi obtiažne. Určovanie času smrti nie je významné len z trestno-právneho hľadiska, ale napríklad aj pri určovaní platnosti poistenia, alebo pri dedičskom konaní, teda pre občiansko-právne účely. Pri trestnom konaní môže správne určenie času smrti oslobodiť podozrivého z viny, alebo naopak rozšíriť okruh podozrivých. Môže potvrdiť alebo vyvrátiť svedkovu výpoveď, či prispieť k hľadaniu ďalších dôkazových materiálov [10].

Jednou z možností ako určovať čas smrti je na základe takzvaného "algor mortis", teda chladnutia mŕtvol. Pomôže nám pri tom Newtonov zákon ochladzovania, ktorý hovorí, že teleso, ktoré položíme do chladnejšieho prostredia, začne sa ochladzovať rýchlosťou, ktorá je úmerná rozdielu teplôt medzi telesom a prostredím v danom časovom okamihu. Keď si to zapíšeme matematicky, dostaneme

$$\frac{dT}{dt} = -k(T - T_P), \quad (11)$$

alebo inak

$$T' + kT = kT_P,$$

čo je obyčajná lineárna nehomogénna diferenciálna rovnica 1. rádu, kde  $T(t)$  je teplota telesa, ktorá sa s časom mení,  $T_P$  je konštantná teplota prostredia a  $k$  je konštanta úmernosti. Pokiaľ bolo na začiatku teleso teplejšie ako jeho okolité prostredie, jeho teplota bude časom klesať, preto bude  $k > 0$ . Pokiaľ bolo teleso studenšie, konštanta  $k$  bude mať zápornú hodnotu  $k < 0$ .

Integrujme (11):

$$\int \frac{1}{T - T_P} dT = - \int k dt.$$

Po vyjadrení  $T$  dostaneme:

$$T = ce^{-kt} + T_P, \quad (12)$$

kde  $c$  a  $k$  sú zatiaľ neznáme konštanty. Na ich vyjadrenie potrebujeme dve začiatočné podmienky. Nech  $T(0) = T_0$  a nech  $T(t_x) = T_x$ . Máme:

$$\begin{aligned}T_0 &= ce^{-k \cdot 0} + T_P, \\T_x &= ce^{-kt_x} + T_P,\end{aligned}$$

z čoho ľahko vyjadríme, že

$$\begin{aligned}c &= T_0 - T_P, \\k &= -\frac{1}{t_x} \ln \left| \frac{T_x - T_P}{T_0 - T_P} \right|.\end{aligned}$$

Keď z (12) vyjadríme  $t$  a dosadíme konštanty, dostaneme

$$t = \frac{1}{\frac{1}{t_x} \ln \left| \frac{T_x - T_P}{T_0 - T_P} \right|} \ln \left| \frac{T - T_P}{T_0 - T_P} \right|. \quad (13)$$

Túto rovnicu môžeme ľahko použiť na výpočet času úmrtia. Stačí, ak budeme mŕtve telo považovať za teleso a okolitú teplotu vzduchu za prostredie, do ktorého je teleso vložené. Potrebujeme urobiť dve merania teploty tela, aby sme získali začiatočné podmienky. Prvé meranie je najlepšie urobiť hneď ako sa mŕtve telo objaví a druhé meranie s odstupom času. Situáciu môžeme ilustrovať na konkrétnom príklade:

**Príklad 2.1** *Predstavme si, že na ulici, na ktorej predpokladáme konštantnú teplotu vzduchu  $10^\circ\text{C}$  sa našlo o druhej ráno telo mŕtveho muža. V tomto čase kriminálny inšpektor zmeral teplotu tela na  $28^\circ\text{C}$ . Súdny lekár dorazil na miesto činu až o štvrtej ráno, kedy bola teplota tela  $26^\circ\text{C}$ . Predpokladá sa, že tesne pred smrťou mal muž normálnu telesnú teplotu a teda približne  $37^\circ\text{C}$ . Treba zistiť odhadovaný čas smrti.*

**Riešenie:** Jediné čo treba urobiť je správne určiť jednotlivé veličiny a dosadiť do rovnice (13). Označme  $t_0 = 0$  ako čas, kedy sa našlo telo. Potom máme  $T(0) = T_0 = 28^\circ\text{C}$ ,  $T(t_x) = T_x = 26^\circ\text{C}$ , pričom  $t_x = 120$  minút (lebo teplota bola druhýkrát meraná 2 hodiny po tom, ako sme začali rátať čas). Teplota vzduchu  $T_P = 10^\circ\text{C}$  a teplota tela v čase  $t$  bola  $T = 37^\circ\text{C}$ . Po dosadení do (13) dostaneme

$$t = \frac{1}{\frac{1}{120} \ln \left| \frac{26-10}{28-10} \right|} \ln \left| \frac{37-10}{28-10} \right| \doteq -413,$$

čiže smrť nastala 413 minút (6 hodín a 53 minút) predtým ako bola prvýkrát meraná teplota. Čas smrti teda odhadujeme na 19 : 07.

V reálnom živote sa zväčša určuje interval času smrti, ktorý je tým väčší, čím neskôr sa telo našlo. Chladnutie mŕtvoly môžu totiž okrem teploty vonkajšieho prostredia (ktorá v reáli nemusí zotrvať po celý čas konštantná) ovplyvniť aj iné faktory ako vlhkosť vzduchu, oblečenie, veľkosť tela a vrstva podkožného tuku, či vek (deti a starí ľudia zväčša strácajú telesnú teplotu rýchlejšie). Rovnako tak aj telesná teplota pred smrťou je len približnou hodnotou, lebo teplota človeka sa mení aj počas dňa. U žien býva vyššia ako u mužov a môže sa stať, že človek mal horúčku alebo bol dehydratovaný (vtedy tiež stúpa teplota), alebo naopak podchladený. Teplota sa zväčša meria rektálne.

Nevýhodou určovania času smrti pomocou "algor mortis" je to, že to môžeme urobiť len do chvíle, kým sa nevyrovná teplota tela s teplotou ovzdušia. Po tomto momente musíme použiť iné metódy, ktorými sú napríklad "rigor mortis", teda posmrtná stuhlosť a "livor mortis", čiže posmrtné škvrny.

### 3 Využitie ODR v diabetológii

#### Testovanie cukrovky

Chorobou, ktorej sa budeme v tejto kapitole venovať v súvislosti s diferenciálnymi rovnicami, je diabetes mellitus, inak povedané cukrovka. Je to hormonálne ochorenie súvisiace s poruchou metabolizmu, ktoré sa vyznačuje zvýšenou hladinou glukózy (cukru) v krvi a v moči. Najčastejšie sa prejavuje častým močením a prehnaným hladom a smädom. Rozoznávame dva druhy cukrovky. Diabetes mellitus 1. typu je ochorenie, pri ktorom pankreas neprodukuje dostatočné množstvo peptidového hormónu (inzulínu), ktorý zabezpečuje premenu glukózy na energiu. Naopak, pri diabetes mellitus 2. typu pankreas produkuje dostatočné, ba až nadmerné množstvo inzulínu, ten je však neúčinný (telo má vytvorenú takzvanú inzulínovú rezistenciu). Cukrovka 1. typu je zväčša dedičná a prejavuje sa už u malých detí a dospievajúcich. Pacienti si musia pravidelne vpichovať inzulín, niekedy aj viackrát denne. Cukrovka 2. typu si vyžaduje vpichovanie inzulínu zriedkavejšie, väčšinou sa dá liečiť vhodnou diétou a tabletami. Zväčša sa vyskytuje u ľudí, ktorí presiahli 45-ty rok života a často sa spája s obezitou.

Cukrovka môže mať viacero štádií závažnosti a pokiaľ nie je dobre liečená, môže viesť k ľadvinovým problémom, slepote, srdcovým problémom, zrážaniu krvi a porážkam, v niektorých prípadoch až k amputáciám. Treba jej venovať zvýšenú pozornosť, lebo počet diabetikov stále rastie. Na Slovenku je vyše 6% sledovaných diabetikov a v Amerike ich počet stúpol z roku 2010 na rok 2011 z 3,5% na 10% [14].

Pokiaľ pacient trpí len miernou cukrovkou, nemusí o tom ani sám vedieť. Cukrovka sa diagnostikuje pomocou tzv. testu GTT (z anglického "glucose tolerance test"), ktorý je založený na princípe merania hladiny glukózy v krvi. Pacient dostane dávku<sup>8</sup> glukózy na prázdny žalúdok a v priebehu niekoľkých hodín je prostredníctvom odberov jeho krvi meraná aktuálna hladina glukózy, na základe ktorej sa vyhodnotí, či spadá, alebo nespadá do skupiny diabetikov. V polovici 60-tych rokov prišli E. Ackerman, L. Gatewood, J. Rosevear a G. Molnar s kritériom, ktoré vcelku spoľahlivo interpretovalo výsledky testu GTT. Ich kritérium vychádza zo zjednodušeného modelu obsahujúceho diferenciálne rovnice, ktorý sa zakladá na biologických faktoch týkajúcich sa regulač-

---

<sup>8</sup>1,75mg glukózy na 1kg telesnej hmotnosti [29]

ného systému glukózy. Vychádzame z toho, že každý jedinec má v sebe optimálnu hladinu glukózy, pričom každá výrazná odchýlka z tejto hladiny spôsobuje vážne zdravotné problémy. Hladina glukózy má autoregulačnú funkciu, ale napriek tomu je kontrolovaná niekoľkými druhmi hormónov, medzi ktoré okrem inzulínu patria aj glukagón, epinefrín (adrenalin), glukokortikoidy, tyroxín a rastový hormón.

## Jednoduchý model

Cieľom bolo formulovať model, ktorý by popisoval správanie regulačného systému glukózy počas testu GTT a na základe vhodného kritéria rozlíšil zdravého pacienta od toho, ktorý je v prediabetickom stave<sup>9</sup>, prípadne má mierny diabetes mellitus.

Zjednodušený model sa zaoberá koncentráciou len dvoch zložiek v krvi. Prvou zložkou je glukóza (označme ju  $G$ ) a druhou sú všetky hormóny (označíme  $H$ ). V skutočnosti majú niektoré hormóny vplyv na znižovanie hladiny glukózy (napríklad inzulín) a iné na zvyšovanie hladiny glukózy (napríklad kortizol), čo môže spôsobiť rozpor. Vedecké štúdie však ukázali, že pokiaľ sa hladina glukózy príliš neodchyľuje od normálnej hladiny (normoglykémie), činnosť inzulínu má na ňu v porovnaní s ostatnými hormónmi výrazne väčší vplyv, čiže v našom prípade bude  $H$  zastúpené inzulínom.

Vzájomné pôsobenie glukózy a inzulínu znázorňuje nasledovný model:

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= F_1(G, H) + J(t), \\ \frac{dH}{dt} &= F_2(G, H).\end{aligned}\tag{14}$$

Funkcie  $F_1$  a  $F_2$  znázorňujú, že zmena  $G$  aj  $H$  je závislá od oboch veličín a funkcia  $J(t)$  znázorňuje množstvo glukózy, ktoré telo dostáva z externého zdroja počas testu GTT.

Nech optimálna hladina glukózy je  $G_0$  a optimálna hladina hormónov je  $H_0$ . Predpokladáme, že keď pacient príde ráno na lačno do nemocnice, obe zložky majú optimálnu hladinu, teda

$$F_1(G_0, H_0) = F_2(G_0, H_0) = 0.\tag{15}$$

Nás ale zaujímajú odchýlky od optimálnych hladín (označme ich  $g$  a  $h$ ). Máme:

$$g \equiv G - G_0, \quad h \equiv H - H_0.$$

---

<sup>9</sup>stav, v ktorom má jedinec zvýšenú hladinu cukru, avšak neprejavujú sa u neho iné príznaky cukrovky

Potom

$$\begin{aligned}\frac{dg}{dt} &= F_1(G_0 + g, H_0 + h) + J(t), \\ \frac{dh}{dt} &= F_2(G_0 + g, H_0 + h).\end{aligned}\tag{16}$$

Keď budeme funkcie  $F_1$  a  $F_2$  linearizovať v bode  $(G_0, H_0)$ , dostaneme približné rovnosti:

$$\begin{aligned}F_1(G_0 + g, H_0 + h) &\doteq F_1(G_0, H_0) + \frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial G}g + \frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial H}h, \\ F_2(G_0 + g, H_0 + h) &\doteq F_2(G_0, H_0) + \frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial G}g + \frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial H}h.\end{aligned}\tag{17}$$

Po dosadení (17) za podmienok (15) do (16), dostaneme:

$$\begin{aligned}\frac{dg}{dt} &= \frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial G}g + \frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial H}h + J(t), \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial G}g + \frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial H}h.\end{aligned}\tag{18}$$

Nevieme presne určiť hodnoty  $\frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial G}$ ,  $\frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial H}$ ,  $\frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial G}$ ,  $\frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial H}$ , ale na základe biologických javov vieme určiť aspoň ich znamienka. Nech  $h = 0$  a  $g > 0$ . Potom zmena hladiny koncentrácie glukózy v krvi  $\frac{dg}{dt}$  bude negatívna, lebo glukóza sa bude ukladať v pečeni vo forme glykogénu. Potom musí platiť  $\frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial G} < 0$ . Naopak, pri kladnom  $g$  endokrinné žľazy vylučujú inzulín, čo spôsobuje kladnú hodnotu  $\frac{dh}{dt}$ , teda aj  $\frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial G} > 0$ . Pre  $h > 0$  a  $g = 0$  budú  $\frac{\partial F_1(G_0, H_0)}{\partial H}$  aj  $\frac{\partial F_2(G_0, H_0)}{\partial H}$  záporné, lebo zvyšovanie inzulínu podporuje uskladňovanie glukózy v pečeni, teda znižovanie jej koncentrácie v krvi a tak isto podporuje aj znižovanie koncentrácie inzulínu v krvi, lebo dochádza k metabolizmu prebytočného hormónu. Rovnice (18) môžeme teda zjednodušiť na tvar

$$\frac{dg}{dt} = -m_1g - m_2h + J(t),\tag{19}$$

$$\frac{dh}{dt} = m_3g - m_4h,\tag{20}$$

kde  $m_1, m_2, m_3, m_4$  sú kladné konštanty. Máme systém dvoch obyčajných diferenciálnych rovníc 1. rádu. Nakoľko v teste GTT meriame iba hladinu glukózy v krvi, potrebujeme rovnicu, ktorá bude závislá iba od  $g$ . Ak derivujeme rovnicu (19) podľa premennej  $t$ , dostaneme

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} - m_2\frac{dh}{dt} + \frac{dJ}{dt}.\tag{21}$$

Do rovnice (21) dosadíme (20) a máme

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1 \frac{dg}{dt} + m_2 m_3 h - m_2 m_4 g + \frac{dJ}{dt}. \quad (22)$$

Keď z rovnice (19) vyjadríme  $m_2 h$  a dosadíme do (22), dostaneme nehomogénnu lineárnu diferenciálnu rovnicu 2. rádu s konštantnými koeficientmi, ktorá je tvaru

$$\frac{d^2g}{dt^2} + (m_1 + m_3) \frac{dg}{dt} + (m_1 m_3 + m_2 m_4) g = m_3 J + \frac{dJ}{dt}. \quad (23)$$

Po zvolení vhodných substitúcií  $\alpha = \frac{m_1 + m_3}{2}$ ,  $\omega_0^2 = m_1 m_3 + m_2 m_4$  a  $S(t) = m_3 J + \frac{dJ}{dt}$  môžeme rovnicu (23) zapísať v tvare

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha \frac{dg}{dt} + \omega_0^2 g = S(t). \quad (24)$$

Treba si uvedomiť, že pri teste GTT dostane pacient dávku glukózy iba na začiatku testu, takže hodnota  $S(t)$  je identicky rovná nule pre každé  $t$  okrem veľmi krátkeho intervalu na začiatku testu, počas ktorého pacient glukózu prijíma. Pokiaľ za  $t = 0$  určíme čas, kedy pacient prehltol celú dávku glukózy, dostaneme pre  $t \geq 0$

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha \frac{dg}{dt} + \omega_0^2 g = 0, \quad (25)$$

čo je homogénna lineárna obyčajná diferenciálna rovnica 2. rádu. Rovnakou rovnicou môžeme popísať aj kmitaný pohyb závažia na strune (tlmený harmonický pohyb), pričom  $\omega_0$  je uhlová frekvencia kmitania. Charakteristická rovnica má tvar  $x^2 + 2\alpha x + \omega_0^2 = 0$ , ktorej riešenie je  $x_{1,2} = -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}$ .

Pre  $\alpha^2 - \omega_0^2 > 0$  bude

$$g(t) = c_1 e^{(-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2})t} + c_2 e^{(-\alpha - \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2})t},$$

pre  $\alpha^2 - \omega_0^2 = 0$  bude

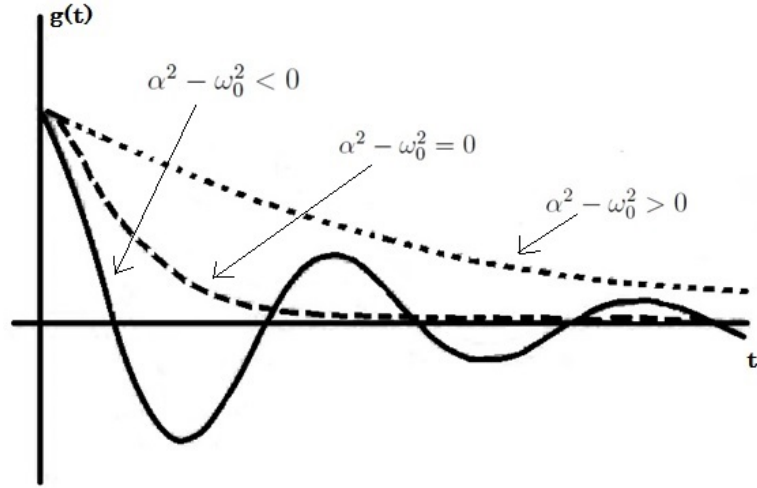
$$g(t) = c_1 e^{-\alpha t} + c_2 t e^{-\alpha t},$$

a pre  $\alpha^2 - \omega_0^2 < 0$  bude

$$g(t) = e^{-\alpha t} (c_1 \cos(t\sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}) + c_2 \sin(t\sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2})),$$

kde  $c_1, c_2 \in \mathbb{R}$ . Na obrázku č.6 vidíme, ako sa v jednotlivých prípadoch odchyľuje hladina glukózy od optimálnej hladiny.

Obr. 6: Priebeh  $g(t)$  v závislosti od času



Ľahko ukážeme, že  $\lim_{t \rightarrow \infty} g(t) = 0$ , čo znamená, že po určitom čase má hladina glukózy tendenciu vrátiť sa do pôvodného optimálneho stavu (pričom u diabetických pacientov nastane ustálenie hladiny neskôr ako u normálnych pacientov).

**Dôkaz: a)** Nech  $g(t) = c_1 e^{(-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2})t} + c_2 e^{(-\alpha - \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2})t}$ . Ak by malo platiť  $\lim_{t \rightarrow \infty} g(t) = 0$ , musí byť  $-\alpha - \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2} < 0$ , lebo  $e^{-\infty} \rightarrow 0$  a  $c_1, c_2$  sú ohraňované. Ľahko sa dá ukázať, že to platí, lebo vieme, že  $\alpha$  aj  $\omega_0^2$  sú kladné konštanty.

**b)** Nech  $g(t) = c_1 e^{-\alpha t} + c_2 t e^{-\alpha t}$ , alebo  $g(t) = e^{-\alpha t} (c_1 \cos(t\sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}) + c_2 \sin(t\sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}))$ . Analogicky ako v a) platí rovnosť  $-\alpha < 0$  a  $c_1, c_2, \sin(x), \cos(x)$  sú ohraňované pre  $\forall x$ .

■

V praxi zväčša predpokladáme, že hladina glukózy osciluje okolo optimálnej hodnoty, čo nastane v prípade, že  $\alpha^2 - \omega_0^2 < 0$  [1], preto ďalej budeme predpokladať, že

$$g(t) = e^{-\alpha t} (c_1 \cos(t\sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}) + c_2 \sin(t\sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2})). \quad (26)$$

Označme  $\omega := \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}$ . Ak zvolíme  $c_1 = A \cos(\omega\delta)$  a  $c_2 = A \sin(\omega\delta)$ , po úpravách môžeme písať

$$G(t) = G_0 + A e^{-\alpha t} \cos(\omega(t - \delta)).$$

Máme rovnicu, kde vystupuje 5 neznámych  $G_0$ ,  $A$ ,  $\alpha$ ,  $\omega_0$  a  $\delta$ . Hladinu glukózy môžeme teda zistiť tak, že odmeriame jej hladinu v krvi pacientovi hneď ako príde



na lačno do nemocnice, čím získame hodnotu  $G_0$ . Po tom, ako pacient prijme dávku glukózy, spravíme s odstupom času ďalšie 4 merania, z čoho potom ľahko vyjadríme neznáme hodnoty. V praxi sa pre väčšiu presnosť robieva viacero meraní (približne 6-7), pričom optimálne hodnoty sa hľadajú pomocou metódy najmenších štvorcov.

Mnohé experimenty ukázali, že malá odchýlka merania hladiny glukózy  $G$  spôsobuje veľkú odchýlku vo výpočte parametra  $\alpha$ . Naopak, parameter  $\omega_0$  bol relatívne necitlivý na odchýlky merania, preto jeho hodnotu považujeme za kritérium, ktoré označí pacienta za zdravého alebo mierneho diabetika. Na základe experimentov sa považuje hranica označujúca pacienta za zdravého ako  $T < 4$  hodiny, pričom  $T = \frac{2\pi}{\omega_0}$  je perióda udávajúca čas jednej oscilácie hladiny glukózy [3].

## Nedostatky modelu

Uvedený model má niekoľko nedostatkov. Môžeme ho použiť iba na diagnostiku miernej cukrovky, nakoľko sme odchýlky  $g$  a  $h$  považovali za malé, aby sme mohli použiť linearizáciu.

Ďalším vážnejším nedostatkom je to, že jediný hormón, ktorý v modeli považujeme za vplyvný, je inzulín. V skutočnom organizme zohrávajú dôležitú úlohu aj iné hormóny. Napríklad glukagón a kortizol pôsobia proti účinkom inzulínu a epinefrín navyše zabráňuje jeho vylučovaniu a zvyšuje hladinu glukózy v krvi. Žiadny z týchto biologických faktov nie je v modeli zahrnutý.

## Vylepšenie modelu

V jednoduchšom modeli sme predpokladali činnosť jediného hormónu - inzulínu. Ako bolo vyššie spomenuté, tento hormón má hlavné slovo, pokiaľ sa hladina glukózy príliš neodlišuje od optimálnej hladiny. Pri teste GTT však dostane pacient na prázdny žalúdok veľkú dávku glukózy, čo vyvolá činnosť epinefrínu, preto by sme sa viac priblížili k realite, keby sa tento hormón zaviedol v modeli ako ďalšia premenná ovplyvňujúca regulačný systém glukózy. Epinefrín pôsobí ako pohotovostný mechanizmus a zvyšuje množstvo glukózy v krvi aj pri strese, ktorý pacient často pri vyšetrení pociťuje, takže nezanedbanie tejto premennej vedie k vierohodnejším a presnejším výsledkom testu.

Zavedieme novú premennú  $E$ , ktorá zastupuje zložku epinefrínu v krvi. Za predpokladu, že dochádza len k interným procesom vo vnútri tela, teda neprichádza k žiadnemu externému prijímaniu žiadnej zo zložiek, máme systém diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= F_1(G, H, E), \\ \frac{dH}{dt} &= F_2(G, H, E), \\ \frac{dE}{dt} &= F_3(G, H, E).\end{aligned}\tag{27}$$

Pokiaľ označíme  $e$  ako odchýlku od optimálnej hladiny epinefrínu, analogicky ako v jednoduchom modeli dostaneme:

$$\frac{dg}{dt} = -m_1g - m_2h + m_5e,\tag{28}$$

$$\frac{dh}{dt} = m_3g - m_4h + m_6e,\tag{29}$$

$$\frac{de}{dt} = -m_7g - m_8h + m_9e,\tag{30}$$

kde  $m_i$  pre  $\forall i = 1, \dots, 9$  sú kladné konštanty. Je to lineárny systém, ktorý vieme explicitne riešiť, pokiaľ poznáme hodnoty konštánt. Po derivovaní (28) podľa  $t$  dostaneme

$$\frac{d^2g}{dt^2} = -m_1\frac{dg}{dt} - m_2\frac{dh}{dt} + m_5\frac{de}{dt}.\tag{31}$$

Do rovnice (31) dosadíme (29) a (30) a po úprave dostaneme

$$\frac{d^2g}{dt^2} + m_1\frac{dg}{dt} + (m_2m_3 + m_5m_7)g + (m_5m_8 - m_2m_4)h + (m_2m_6 - m_5m_9)e = 0.\tag{32}$$

Za predpokladu, že hladina inzulínu má optimálne hodnoty, teda  $h = 0$ , máme z rovnice (28)

$$e = \frac{1}{m_5}\left(\frac{dg}{dt} + m_1g\right),$$

a po dosadení  $e$  do (32) a úprave dostaneme

$$\frac{d^2g}{dt^2} + \left(m_1 - m_9 + \frac{m_2m_6}{m_5}\right)\frac{dg}{dt} + \left(m_2m_3 + m_5m_7 + \frac{m_1m_2m_6}{m_5} - m_1m_9\right)g = 0,\tag{33}$$

čo je opäť rovnica tvaru

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha\frac{dg}{dt} + \omega_0^2g = 0,$$

pričom tentokrát  $\alpha = \frac{1}{2}(m_1 - m_9 + \frac{m_2 m_6}{m_5})$  a  $\omega_0^2 = (m_2 m_3 + m_5 m_7 + \frac{m_1 m_2 m_6}{m_5} - m_1 m_9)$ . Experimenty ukázali, že v prípade vylepšeného modelu by sa mala za hranicu medzi normoglykémiou a hyperglykémiou<sup>10</sup> považovať perióda  $T \doteq 3$  hodiny. Model však berie do úvahy len zmeny hladiny glukózy čo sa týka vnútorných procesov v rámci tela, neberie do úvahy externé dodávanie glukózy [14]. Preto aj testy GTT, ktoré sa robia v súčasnej dobe (či už orálnym podaním glukózy, alebo injekčnou formou), stále nemusia vierohodne označiť pacienta za zdravého alebo postihnutého cukrovkou, pokiaľ sú hodnoty jeho testov na hraničnej úrovni.

---

<sup>10</sup>zvýšená hladina glukózy v krvi

## 4 Využitie ODR v epidemiológii

### Šírenie infekčných chorôb

Jednou z ďalších dôležitých oblastí, ktorými sa medicína zaoberá, sú infekčné choroby a ich šírenie medzi ľuďmi. Infekčné choroby mali už od dávna vplyv na veľké masy ľudí, dokonca ohrozovali životy a prežitie celých kmeňov, preto je nesmierne dôležité sa nimi zaoberať.

Na úvod si však musíme ozrejmiť, o akom type chorôb budeme hovoriť, teda infekčná choroba je ochorenie, ktoré vzniklo pôsobením rôznych mikroorganizmov a je schopné prenášať sa navzájom medzi ľuďmi aj inými organizmami, či už prostredníctvom priameho kontaktu s nakazeným, prostredníctvom nosičov <sup>11</sup>, alebo inak (vzduchom, kvapôčkovou metódou a podobne). Po jej prekonaní jedinec väčšinou dosiahne krátkodobú alebo dlhodobú (aj celoživotnú) imunitu. Môže vzniknúť a zaniknúť u jednotlivca, ale môže sa stať, že infekčná choroba sa v určitom mieste a čase rýchlo rozšíri. V takom prípade hovoríme o epidémii. Pokiaľ táto choroba v populácii pretrváva, alebo sa tam opakovane vyskytuje, tak hovoríme o endémii. Výskytom a príčinami vzniku a prenosu týchto chorôb sa zaoberá epidemiológia [7].

Keďže epidémie boli odjakživa výstrahou a hrozbou ľudstva a neraz spôsobili vo svete rôzne prevraty, dodnes sa nimi vo veľkom zaoberáme. Vďaka rôznym vakcináciám a iným opatreniam sa mnohé choroby už v rozvinutých krajinách vyskytujú len ojedinele, alebo sa nevyskytujú vôbec, preto sa v týchto krajinách upriamuje väčšia pozornosť na choroby ako rakovina alebo srdcové ochorenia [7]. Na mnohých miestach sú však epidémie stále veľkou hrozbou a stále spôsobujú najviac úmrtí vo svete, najmä v rozvojových krajinách.

Na jednej strane, mnohé choroby už dávno zanikli, na strane druhej, stále sa vďaka rôznym mutáciám objavujú nové a nové, ktoré sa časom menia, preto je nesmierne dôležité sledovať aktuálny stav. Aj tu vstupuje do hry matematika, ktorá sa snaží pochopiť mechanizmus šírenia jednotlivých nákaz pomocou vytvárania rôznych modelov, ktoré ako neskôr uvidíme, vedú k diferenciálnym rovniciam.

---

<sup>11</sup>nosič je jedinec (človek alebo iný organizmus), v ktorom sa nachádzajú infikované mikroorganizmy a teda je schopný chorobu prenášať, ale sám nemá žiadne príznaky

Informácia o priebehu správania a šírenia týchto chorôb nám môže veľa napovedať. Ak by sme vedeli či a ako rýchlo sa bude choroba šíriť, vedeli by sme predpovedať, na koľko je pre populáciu nebezpečná a či treba robiť striktné opatrenia, napríklad v podobe karantény. Rovnako by sme mohli robiť preventívne opatrenia ako vakcinácia, vďaka ktorej sa už podarilo niektoré choroby vo svete vyhubiť (napríklad v roku 1979 bola vďaka dobrému očkovaciemu programu zneškodnená variola<sup>12</sup> a tak isto sa podarilo definitívne v roku 2011 vyhubiť mor dobytka, ktorý dosahoval úmrtnosť až 100%, v Amerike a Európe sa už aj detská obrna považuje za mŕtvu chorobu) [24]. Schopnosť predikovať šírenie epidémií môže teda zachrániť mnoho životov a predísť tak biologickým katastrofám.

Infekčné choroby sú rôzne. Často sa prenášajú navzájom medzi infikovanými ľuďmi, ale občas môžu k prenosu dopomôcť aj iné tvory ako komáre, myši, potkany, kliešte a podobne. Niektoré choroby sa prenášajú veľmi rýchlo a ľahko. Medzi také patria napríklad kiahne, poliomyelitis (detská obrna), osýpky, ružienka (horúčkovité ochorenie s výsypom), chrípka, mumps (zápal príušných žliaz) a iné. Iné choroby, ako napríklad kvapavka, alebo HIV vedúci k AIDS potrebujú na prenos intímnejší kontakt. Choroby sa ďalej môžu líšiť tým, že po prekonaní niektorých z nich si telo vytvára protilátky a vzniká doživotná imunita (osýpky, mononukleóza, čierny kašeľ...). Niekedy môže vzniknúť len dočasná imunita (chrípka) a niekedy sa človek stáva náchylný na nákazu hneď po uzdravení (nádcha), ak sa z tej choroby vôbec vyliečiť dá [24].

Vytvoriť model pre šírenie infekčnej choroby, ktorý bude zodpovedať realite nie je vždy až také jednoduché ako sa na prvý pohľad môže zdať, lebo nie len že každá infekčná choroba sa správa inak, ale aj jedna konkrétna choroba dokáže meniť svoj priebeh napríklad v závislosti od prostredia alebo času, prípadne populácie, v ktorej vypukla. Každá choroba má inú inkubačnú dobu, inú dobu trvania samotnej infekcie, inú intenzitu nákazlivosti a iné parametre, ktoré treba brať do úvahy. Tým pádom, že choroba mení svoj priebeh aj "za chodu", zrejme nikdy nebudeme schopní dokonale predvídať jej vývin, ale aj napriek tomu sa snažíme pomocou modelov získať aspoň približnú realitu. Pri vytváraní dokonalého modelu by sme museli zahrnúť všetky "nepod-

---

<sup>12</sup>pravé kiahne - vysoko nákazlivá smrteľná choroba, ktorej priebeh je sprevádzaný nepríjemnými vyrážkami

statné” faktory, ktoré ovplyvňujú priebeh len minimálne (napríklad počasie, pohlavie, rasa, sociálny status), ale tým by sme vytvorili model tak komplikovaný na výpočet, že by sme sa zrejme nedostali k žiadnemu výsledku. Preto je nevyhnutnosťou, aby sme skúmanie zjednodušili výberom hlavných ovplyvňujúcich faktorov a tak boli schopní formulovať model použiteľný aj na výpočet aj na predikcie šírenia chorôb.

## SIR

Ako prvé vytvoríme model, ktorý je relatívne jednoduchý, no dá sa ukázkovo použiť na určité typy chorôb (napríklad ružienka). Základnou súčasťou formulácie modelu je stanovenie predpokladov:

1) Predpokladáme, že celá populácia, v rámci ktorej sa bude infekcia šíriť sa skladá z troch skupín ľudí:

**Náchylní na ochorenie** (z anglického "susceptible"): sú to jedinci, ktorí predtým nikdy neboli nakazení a sú náchylní k tomu, aby chorobu dostali. Túto skupinu ľudí budeme označovať **S**.

**Infekční** (z anglického "infectious"): tí, ktorí chorobu dostali, sú nakazení a schopní chorobu prenášať na náchylných. Označíme ich **I**.

**Vyliečení a imúnni** (z anglického "removed" alebo "recovered"): jedinci, ktorí chorobu prekonali, vyliečili sa z nej a nadobudli trvalú imunitu, teda nie je možné, aby sa nakazili znovu a nevedia ani nakaziť iných. Budeme ich označovať **R**.

2) Predpokladáme, že naša populácia je dostatočne veľká, skladá sa stále z tých istých ľudí (nedochádza k narodeniam ani úmrtiam ani návštevám z okolitých krajín alebo regiónov) a tak isto je homogénna (predpokladáme, že všetci sú rovnako náchylní na chorobu bez ohľadu na vek, pohlavie, gény a pod.) Môžeme si ju predstaviť ako veľkú univerzitu, kde len zriedka príde niekto iný, kto tam nepatrí a študenti sú približne rovnako náchylní na ochorenie.

3) Ľudia v populácii medzi sebou prichádzajú každý deň do pravidelného kontaktu, teda populácia je dobre zmiešaná. Opäť si môžeme predstaviť pohyb v rámci univerzity, kde sa väčšinou tí istí ľudia stretávajú denne s určitou časťou populácie (triedou), ale na chodbách sa stretnú aj s inými (pokiaľ by boli napríklad prázdniny, model by bol absolútne nepoužiteľný, lebo by nedochádzalo k žiadnym kontaktom a teda choroba by

sa nemala ako šíriť) [24].

Našou úlohou bude vytvoriť model, ktorý nám na základe počiatočných údajov bude vedieť vypočítať koľko ľudí sa nachádza v ktorej časti populácie (S,I alebo R) v ľubovoľnom čase. Zo skupiny S sa môže človek dostať jedine tak, že bude nakazený chorobou a teda prejde do skupiny I, z ktorej sa po vyliečení presunie do R skupiny, kde ostáva na trvalo. Spätný, ani žiadny iný pohyb nie je prípustný. Premiestňovanie ľudí z jednej skupiny do druhej je názorne ukázané na obrázku č.7:

Obr. 7: Schéma SIR



V ďalšom uvažovaní nám budú písmená S,I,R znázorňovať populačnú hustotu jedincov v danej skupine (teda S je počet náchylných na chorobu atď.). Dôležitou nezávislou premennou bude čas  $t$ , ktorý sa počíta v dňoch a začína s  $t = 0$  na začiatku skúmania šírenia infekcie.

Teraz matematicky ukážeme, ako funguje presun jedincov z jednej skupiny do druhej. Budeme pri tom potrebovať parametre, ktoré budú mať fixnú konštantnú hodnotu počas celého riešenia problému, ale pri každej chorobe sa môžu ich hodnoty meniť. Tým vytvoríme model, ktorý bude univerzálny pre viacero chorôb, ale na skúmanie konkrétnej choroby budeme potrebovať konkrétne hodnoty parametrov. Pre SIR model definujeme dva parametre  $a$  a  $b$ , ktorých význam si vysvetlíme o chvíľu.

Najjednoduchšia zmena, ktorá sa dá popísať, je presun jedincov do skupiny R, teda proces uzdravovania a získavania imunity. Každá choroba má inú dĺžku infekčnosti a liečenia, ale povedzme, že napríklad chrípka sa lieči 7 dní, teda každý, kto sa dostane zo skupiny S do I, musí tam zotrvať 7 dní a potom sa automaticky premiestni do R. V infekčnej skupine sa teda nachádzajú ľudia, ktorí sú chorí prvý deň, druhý deň, atď., až po siedmy deň. Samozrejme, týchto 7 čiastkových skupín nie je v skutočnosti rovnako veľkých, ale pre naše momentálne účely a zjednodušenie budeme predpokladať že áno. Čiže každý deň sa zo skupiny I dostanú tí, ktorí tam už 7 dní zotrvali a teda odbudne

z nej  $\frac{1}{7}$  celej skupiny I. Teda množstvo nových ľudí v skupine R zajtra bude  $\frac{1}{7}I$ . Pre akúkoľvek chorobu môžeme toto tvrdenie zovšeobecniť a teda:

$$\text{množstvo nových ľudí v skupine R zajtra} = bI,$$

kde parameter  $b$  kontroluje, ako rýchlo sa ľudia uzdravujú, alebo môžeme povedať, že  $\frac{1}{b}$  je počet dní zotrvania jednotlivca v infekčnej skupine.

Ďalej sa budeme zaoberať prechodom zo skupiny S do skupiny I. Náchylný jednotlivec sa tam dostane tak, že sa dostane do kontaktu s infekčnou osobou. Otázne je, do akého blízkeho kontaktu sa musí dostať, aby sa stal infikovaným. Keďže táto otázka je pre každú chorobu zodpovedaná rôzne, musíme zvoliť ďalší parameter, ktorý bude tzv. indikátorom infekčnosti. Označíme ho  $c$ . V predpokladoch sme uviedli, že populácia je dobre zmiešaná, teda dochádza ku kontaktom medzi ľuďmi vo všetkých troch sektoroch. Parameter  $c$  bude teda vyjadrovať priemerný počet kontaktov infikovaných s ostatnými, počas celého infekčného obdobia. Pokiaľ chceme priemerný denný počet týchto kontaktov, stačí  $c$  vydeliť počtom dní trvania choroby, resp. vynásobiť parametrom  $b$ . Dostaneme teda  $a = bc$ , kde  $a$  je denný počet kontaktov na jednu infekčnú osobu. Celkový počet kontaktov získame vynásobením počtu infikovaných, teda máme  $aI$ . Treba si ale uvedomiť, že kontakt, ktorý spôsobuje prenos choroby je daný len stretom infikovaného jednotlivca a všetkých tzv. "blízkyh kontaktov" s náchylnými ľuďmi. My chceme zistiť počet práve týchto kontaktov. Pokiaľ si označíme  $N$  ako celkový počet ľudí v populácii, číslo  $\frac{S}{N}$  predstavuje, aká časť populácie sú náchylní. Teda máme

$$a\frac{S}{N}I = \text{počet nových ochorení zajtra},$$

pričom  $N$  je konštanta, lebo na začiatku sme predpokladali fixnú populáciu.

Teraz sme už na dobrej ceste pri vytváraní nášho modelu. Treba si uvedomiť, že rovnaký počet ľudí, ktorý odbudne zo skupiny S pribudne do skupiny I a rovnaký počet ľudí odbúdajúcich z I pribudne do skupiny R. Nárast alebo pokles počtu jedincov môžeme jednoducho rozlíšiť kladným alebo záporným znamienkom. Dostaneme tieto 3



rovnice znázorňujúce zmeny počtu ľudí v jednotlivých sektoroch:

$$\begin{aligned}
\text{Nárast v sektore S} &= -a \frac{S}{N} I, \\
\text{Nárast v sektore I} &= a \frac{S}{N} I - bI, \\
\text{Nárast v sektore R} &= bI.
\end{aligned} \tag{34}$$

Poznámka: parameter  $b$  vieme zistiť pomerne jednoducho, lebo ten závisí len od choroby, ktorej sa aktuálne venujeme, kdežto parameter  $a$  závisí aj od všeobecného zdravotného stavu populácie a sociálnej interakcie, ktorá medzi jednotlivými členmi funguje, čiže aj keď modelujeme tú istú chorobu, parameter  $a$  sa môže v každej populácii meniť [28].

Ak poznáme hodnoty parametrov  $a$  a  $b$  a stav populácie v nejakom čase  $t$  (povedzme  $t = 0$  v deň keď začneme počítať), ľahko vieme rekurzívne vyjadriť, ako bude vyzeráť stav populácie na druhý deň, teda v čase  $t = 1$ , následne  $t = 2$  atď. pomocou rovníc:

$$\begin{aligned}
S(t+1) &= S(t) - a \frac{S(t)}{N} I(t), \\
I(t+1) &= I(t) + a \frac{S(t)}{N} I(t) - bI(t), \\
R(t+1) &= R(t) + bI(t).
\end{aligned} \tag{35}$$

Takto však vieme zistiť stav vždy len na nasledovný deň. Nevieme, k akej zmene dochádza napríklad za pol dňa, alebo menšiu časovú jednotku. Keby chceme zistiť napríklad množstvo náchylných alebo infikovaných v čase  $\Delta t$ , rovnice by vyzerali nasledovne:

$$\begin{aligned}
S(t + \Delta t) &= S(t) - \left( a \frac{S(t)}{N} I(t) \right) \Delta t, \\
I(t + \Delta t) &= I(t) + \left( a \frac{S(t)}{N} I(t) - bI(t) \right) \Delta t.
\end{aligned}$$

Môžeme ich upraviť na tvar:

$$\begin{aligned}
\frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t} &= -a \frac{S(t)}{N} I(t), \\
\frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} &= a \frac{S(t)}{N} I(t) - bI(t).
\end{aligned}$$

Analogicky môžeme postupovať aj v prípade  $R(t + \Delta t)$ , ale keďže populácia je stále fixná,  $R(t)$  pre ľubovoľné  $t$  môžeme vypočítať jednoducho aj na základe zvyšných

hodnôt, teda  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ .

Ak každú rovnicu vydelíme fixným počtom populácie, teda  $N$ , dostaneme:

$$\begin{aligned}\left(\frac{S(t+\Delta t)}{N} - \frac{S(t)}{N}\right)\frac{1}{\Delta t} &= -a\frac{S(t)}{N}\frac{I(t)}{N}, \\ \left(\frac{I(t+\Delta t)}{N} - \frac{I(t)}{N}\right)\frac{1}{\Delta t} &= a\frac{S(t)}{N}\frac{I(t)}{N} - b\frac{I(t)}{N}.\end{aligned}$$

Označme:

$\frac{S}{N} =: s$  - zlomková časť populácie náchylných,

$\frac{I}{N} =: i$  - zlomková časť populácie infekčných,

$\frac{R}{N} =: r$  - zlomková časť populácie vyliečených,

pričom platí  $s + i + r = 1$  a čas  $t$  bude meraný spojitě. Ak si ešte označíme diferencie

$\Delta s = s(t + \Delta t) - s(t)$  a  $\Delta i = i(t + \Delta t) - i(t)$ , dostaneme:

$$\begin{aligned}\frac{\Delta s}{\Delta t} &= \frac{s(t + \Delta t) - s(t)}{\Delta t} = -as(t)i(t), \\ \frac{\Delta i}{\Delta t} &= \frac{i(t + \Delta t) - i(t)}{\Delta t} = as(t)i(t) - bi(t),\end{aligned}$$

( $r(t)$  môžeme opäť ľahko získať z rovnice  $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$ .)

Pokiaľ teda chceme zistiť stav populácie v akomkoľvek malom časovom úseku, necháme ísť  $\Delta t$  k nule a môžeme písať

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta s}{\Delta t}, \\ \frac{di}{dt} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta i}{\Delta t}.\end{aligned}$$

Dopracovali sme sa k finálnej verzii SIR modelu, ktorý vyzerá nasledovne:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -asi, \\ \frac{di}{dt} &= asi - bi, \\ \frac{dr}{dt} &= bi,\end{aligned}\tag{36}$$

pričom vieme, že  $r$  ľahko odvodíme z prvých dvoch rovníc, preto sa treťou netreba obzvlášť zaoberať. Prvýkrát s týmto modelom prišli v roku 1927 Kermack a McKendrick [24].

Máme pred sebou nelineárny systém obyčajných diferenciálnych rovníc, ktorý vo všeobecnosti riešiť nevieme, teda nevieme vyjadriť  $s(t)$  ani  $i(t)$  explicitne ako vzorce.

K výsledku sa vieme dopracovať rekurzívnym výpočtom aj graficky za podmienky, že poznáme hodnoty parametrov  $a$  a  $b$  a počiatočné hodnoty  $s$ ,  $i$ , čo je v reálnom živote niekedy komplikované. V iných odboroch môžeme často vykonávať experimenty, aby sme dosiahli zdroj dát a mohli testovať hypotézy. V prípade infekčných chorôb by takéto testovanie bolo veľmi drahé a okrem iného neetické a nemožné. Dáta teda môžeme získať len z chorôb, ktoré sa šíria prirodzenou cestou. Tieto dáta sú však často nekompletné, nakoľko sú zväčša monitorované len prípady, ktoré boli ohlásené v nemocnici, čo sa často nestáva najmä v prípade chorôb ako napríklad chrípka a podobne [7].

Parameter  $b$  vieme zistiť pomerne jednoducho, lebo hodnoty trvania rôznych chorôb sú väčšinou dávno známe z medicínskych poznatkov. Parameter  $a$  získame ako súčin  $b$  a  $c$ , pričom približnú hodnotu parametra  $c$  vieme vyjadriť. Dáme do podielu prvé dve rovnice SIR modelu a dostaneme:

$$\frac{\frac{di}{dt}}{\frac{ds}{dt}} = \frac{di}{ds} = \frac{asi - bi}{-asi}, \quad i \neq 0,$$

čiže

$$di = \left(-1 + \frac{b}{as}\right)ds,$$

pričom  $\frac{b}{a} = \frac{1}{c}$ . Môžeme integrovať:

$$\int di = \int \left(-1 + \frac{1}{cs}\right)ds,$$

a dostaneme

$$i = -s + \frac{1}{c} \ln s + k, \quad k = \text{konštanta}.$$

Z toho máme

$$k = i + s - \frac{1}{c} \ln s,$$

ktoré nie je závislé od času, takže bude stále rovnaké pre ľubovoľné  $t$ . Môžeme teda tvrdiť, že

$$i(\infty) + s(\infty) - \frac{1}{c} \ln s(\infty) = i(0) + s(0) - \frac{1}{c} \ln s(0). \quad (37)$$

Logika nám napovedá, že  $\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = i(\infty) = 0$ , lebo nemáme k dispozícii neobmedzený počet náchylných, ktorí by stále prechádzali do sektora I a keďže sa rozprávame o liečiteľných chorobách, nemôže sa stať, že by niekto v skupine I zotrval a časom sa nepremiestnil do R skupiny. Tak isto predpokladáme, že na začiatku pred vypuknutím

epidémie je v skupine I pomerne malé množstvo infikovaných, preto  $i(0) \doteq 0$ . Z toho máme

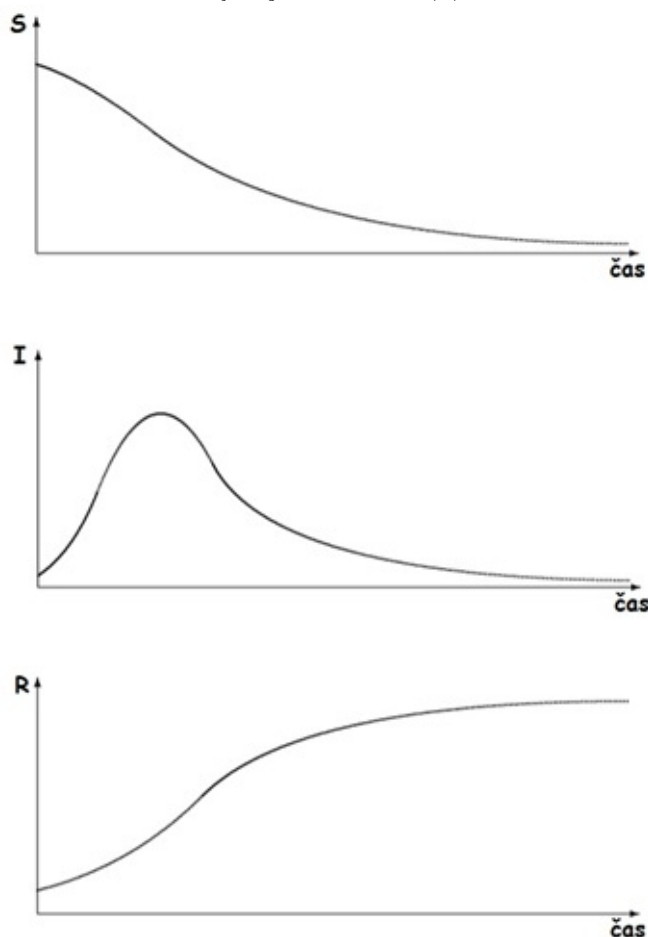
$$-s(\infty) + \frac{1}{c} \ln s(\infty) \approx -s(0) + \frac{1}{c} \ln s(0),$$

a teda

$$c \approx \frac{\ln s(0) - \ln s(\infty)}{s(0) - s(\infty)}.$$

Ak by sme teda poznali počiatočný stav populácie a hodnoty všetkých potrebných parametrov, mohli by sme jednoducho znázorniť, ako sa bude situácia vyvíjať v čase. Každá choroba má iný priebeh, ale ich vývoj v čase je približne rovnaký - náchylných stále odbúda, zotavených pribúda a infekční prechádzajú fázou rastu a poklesu. Približné znázornenie možného rastu a poklesu populácie v jednotlivých sektoroch je znázornené na obrázku č.8.

Obr. 8: Vývoj sektorov S,I,R v čase t



## Základné reprodukčné číslo

To, či sa práve epidémia nachádza v štádiu rastu alebo poklesu, jednoducho zistíme na základe kladnej alebo zápornej derivácie. Ak  $\frac{di}{dt} = asi - bi > 0$ , tak sme vo fáze rozkvetania epidémie, čo platí pre  $s > \frac{b}{a}$  (resp.  $\frac{as}{b} > 1$ ), naopak, pokiaľ je  $s < \frac{b}{a}$  (resp.  $\frac{as}{b} < 1$ ), epidémia sa už viac rozmáhať nebude a blíži sa do svojho zániku. V čase, kde  $\frac{b}{a} = s$  je epidémia na svojom vrchole. Číslo  $\frac{as}{b} =: R_0$  je hraničná hodnota, ktorú voláme základné reprodukčné číslo (z anglického "basic reproductive number") a znázorňuje priemerný počet ľudí, ktorí budú nakazení jedným infekčným človekom v populácii, kde boli na začiatku všetci náchylní chorobe dostať a v tejto populácii neboli žiadne vonkajšie zásahy ovplyvňujúce šírenie choroby (napríklad vakcinácia a pod.). Keďže na začiatku predpokladáme drvivú väčšinu nenakazených a náchylných, môžeme predpokladať, že  $s$  sa blíži k jednotke ( $s + i + r = 1$ ). Preto  $R_0 = \frac{a}{b}$ . Pokiaľ  $R_0 > 1$ , teda jeden infikovaný nakazí viac ako jedného náchylného človeka, epidémia prepukne, naopak pri  $R_0 < 1$  sa šírenia epidémie nemusíme báť [2],[12]. Hodnota  $R_0$  záleží aj od populácie, v ktorej sa nachádzame, takže v jednej populácii môže epidémia prepuknúť a v inej nemusí. Zo všeobecného poznania máme skúsenosť, že epidémia má tendenciu rozmohnúť sa rýchlejšie, pokiaľ je vyššia hustota zaľudnenia a pokiaľ je hodnota parametra  $b$  nižšia, teda ľudia sa z choroby liečia dlhšie, čo môže byť spôsobené nedostatočnou lekárskou starostlivosťou, nedostatočnou izoláciou a ignorovaním choroby. Na druhej strane, pokiaľ dobré sociálne podmienky zabezpečia nižšiu hustotu zaľudnenia a parameter  $b$  má vyššiu hodnotu, epidémia nemá tendenciu prepuknúť radikálnym tempom [4].

Z klasického SIR modelu môžeme odvodiť aj iné poznatky, napríklad nás môže zaujímať maximálny počet infikovaných jedincov v jednom čase, označme ho  $i_{max}$ . Vieme, že takáto situácia nastane pre  $s = \frac{b}{a} = \frac{1}{R_0} =: \rho$ . Zo vzťahu (37) potom dostaneme

$$i_{max} = -\rho + \rho \ln \rho + i_0 + s_0 - \rho \ln s_0,$$

$$i_{max} = (i_0 + s_0) - \rho + \rho \ln \frac{\rho}{s_0}.$$

Ak budeme predpokladať, že na počiatku vypuknutia choroby je  $r_0 = 0$ , tak

$$i_{max} = 1 - \rho + \rho \ln \frac{\rho}{s_0},$$

kde  $s_0, i_0$  a  $r_0$  sú  $s, i, r$  v čase  $t = 0$ .

Predpokladáme, že  $\frac{ds}{dt} < 0$  pre  $s \neq 0, i \neq 0$ . Ak vydelíme prvú a poslednú rovnicu vzťahu (36), dostaneme

$$\frac{ds}{dr} = \frac{-asi}{bi} = -\frac{as}{b} = -\frac{s}{\rho}.$$

Integrujeme:

$$\begin{aligned} \int \frac{1}{s} ds &= - \int \frac{1}{\rho} dr, \\ \ln |s| &= -\frac{r}{\rho} + m_1, & m_1 &= \text{konštanta}, \\ s &= m_2 e^{-\frac{r}{\rho}}, & m_2 &= \text{konštanta}. \end{aligned}$$

Zvoľme  $m_2 = s_0$ , potom máme

$$s = s_0 e^{-\frac{r}{\rho}} \geq s_0 e^{-\frac{1}{\rho}} > 0. \quad (38)$$

Nech  $s_\infty$  je konečná hodnota  $s$  v uvažovanom modeli. Máme teda  $0 < s_\infty < 1$ . Pre  $t \rightarrow \infty$  je  $i \rightarrow 0$ , preto  $i_\infty = 0$  je konečná hodnota  $i$ . Potom máme  $r_\infty = 1 - s_\infty - i_\infty = 1 - s_\infty$ .

Zo vzťahu (38) máme

$$s_\infty = s_0 e^{-\frac{r_\infty}{\rho}} = s_0 e^{-\frac{1-s_\infty}{\rho}}.$$

$s_0$  je potom riešením rovnice

$$s_0 e^{-\frac{1-s_0}{\rho}} = s_0,$$

kde  $z$  je kladný koreň. Celkový počet nakazených jedincov počas epidémie je teda

$$i_{total} = i_0 + s_0 - s_\infty,$$

kde  $s_0 - s_\infty$  je počet jedincov, ktorí sa nakazili v priebehu epidémie.

Z daného možno vyvodiť záver, že k ukončeniu epidémie príde z dôvodu nedostatku nakazených a nie z dôvodu nedostatku náchylných [13].

## Modifikácie SIR modelu

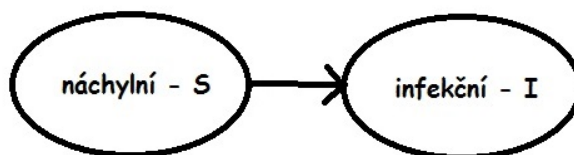
Doteraz sme sa zaoberali SIR modelom, kde sme mali populáciu rozdelenú do 3 skupín - náchylní S, infekční I a vyliečení R. Na základe toho, o akú chorobu sa jedná a aké má charakteristiky, môžeme situáciu modelovať aj odobratím, alebo pridaním nových skupín do populácie.

## SI

Najjednoduchším variantom modelovania šírenia epidémie je model SI. Predstavuje populáciu, ktorá sa skladá len zo skupiny náchylných a infekčných, pričom ako náhle človek ochorie, ostáva v skupine I. Schéma modelu je na obrázku č.9 a jeho tvar vyzerá nasledovne:

$$\begin{aligned}\frac{ds(t)}{dt} &= -as(t)i(t), \\ \frac{di(t)}{dt} &= as(t)i(t),\end{aligned}\tag{39}$$

Obr. 9: Schéma SI



kde  $s(t)$  a  $i(t)$  sú zlomkové časti populácie náchylných a infekčných v čase  $t$  a  $a$  je parameter, ktorý predstavuje denný počet kontaktov na infekčnú osobu. Platí  $s(t) + i(t) = 1$ , preto môžeme písať

$$\frac{di(t)}{dt} = a(1 - i(t))i(t),$$

čo je separovateľná nelineárna obyčajná diferenciálna rovnica. Integrujme:

$$\begin{aligned}\frac{1}{i(t)(1 - i(t))} \frac{di(t)}{dt} &= a, \\ \int_0^t \frac{1}{i(t)(1 - i(t))} \frac{di(t)}{dt} dt &= \int_0^t a dt, \\ \int_{i(0)}^{i(t)} \frac{1}{m(1 - m)} dm &= \int_0^t a dt.\end{aligned}$$

Dostaneme

$$\ln \left| \frac{i(t)}{1 - i(t)} \cdot \frac{1 - i(0)}{i(0)} \right| = at.$$

Keď vyjadríme  $i(t)$  dostaneme

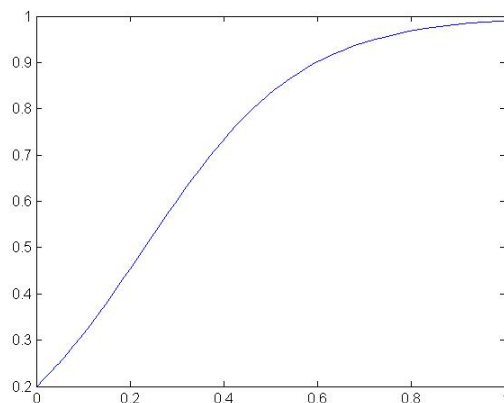
$$i(t) = \frac{e^{at}i(0)}{1 - i(0) + e^{at}i(0)},$$

a teda

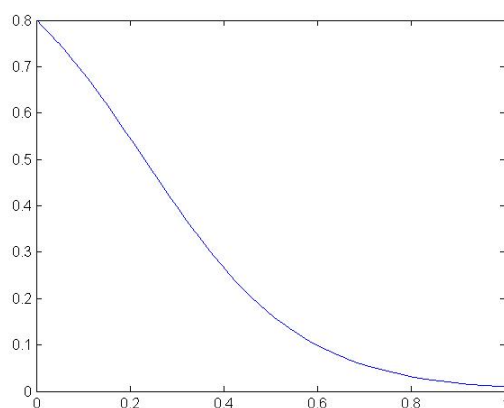
$$s(t) = 1 - \frac{e^{at}i(0)}{1 - i(0) + e^{at}i(0)}.$$

Na obrázkoch 10 a 11 máme znázornené jedno z možných riešení pre  $i(t)$  a  $s(t)$ .

Obr. 10:  $i(t)$  pre SI



Obr. 11:  $s(t)$  pre SI

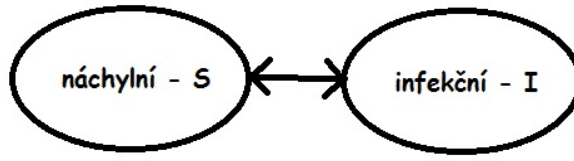


## SIS

V SIS modeli sa rovnako ako v SI populácia delí na náchylných a infekčných. Od SIR modelu sa líši tak, že pacient po vyliečení nemá žiadnu imunitu, ale opäť prechádza do skupiny náchylných. Príkladom môže byť obyčajné nachladnutie. Schéma modelu je na obrázku č.12.



Obr. 12: Schéma SIS



Tvar modelu vyzerá nasledovne:

$$\begin{aligned}\frac{ds(t)}{dt} &= -as(t)i(t) + bi(t), \\ \frac{di(t)}{dt} &= as(t)i(t) - bi(t),\end{aligned}\tag{40}$$

kde  $b$  je parametrom, ktorý hovorí o rýchlosti zotavenia sa z choroby. Opäť platí  $s(t) = 1 - i(t)$ . Analogicky ako v prípade SI modelu integrujeme:

$$\begin{aligned}\frac{di(t)}{dt} &= a(1 - i(t))i(t) - bi(t), \\ \frac{1}{i(t)(a - b - ai(t))} \frac{di(t)}{dt} &= 1, \\ \int_0^t \frac{1}{i(t)(a - b - ai(t))} \frac{di(t)}{dt} dt &= \int_0^t 1 dt, \\ \int_{i(0)}^{i(t)} \frac{1}{m(a - b - am)} \frac{dm}{dt} &= t.\end{aligned}$$

Dostaneme

$$\frac{1}{a - b} \ln \left| \frac{i(t)(a - b - ai(0))}{i(0)(a - b - ai(t))} \right| = t.$$

Po vyjadrení  $i(t)$  máme

$$i(t) = \frac{(a - b)i(0)e^{(a-b)t}}{(a - b) - ai(0) + ai(0)e^{(a-b)t}},$$

čiže

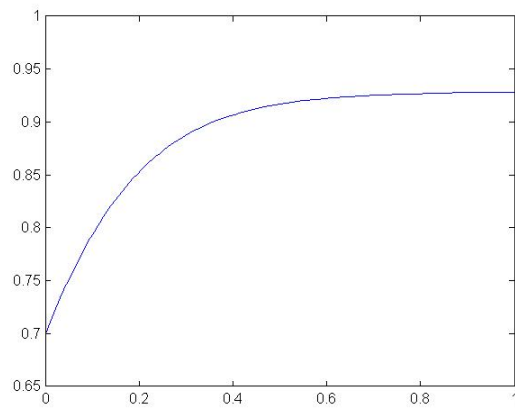
$$s(t) = 1 - \frac{(a - b)i(0)e^{(a-b)t}}{(a - b) - ai(0) + ai(0)e^{(a-b)t}}.$$

Na obrázkoch 13 a 14 opäť vidíme priebeh  $i(t)$  a  $s(t)$ .

## SIRS

V modeli SIRS nám opäť vystupuje aj skupina imúnnych R. Jediný rozdiel, v ktorom sa SIRS odlišuje od SIR je ten, že imunita, ktorú jedinec po zotavení z choroby získa je len dočasná. Po nejakom čase opäť prechádza do skupiny náchylných.

Obr. 13:  $i(t)$  pre SIS



Obr. 14:  $s(t)$  pre SIS

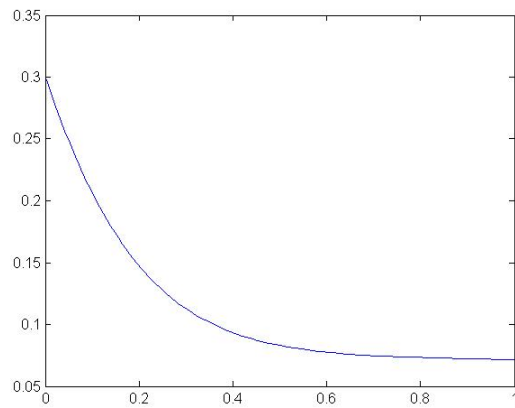


Schéma je na obrázku 15 a tvar modelu bude

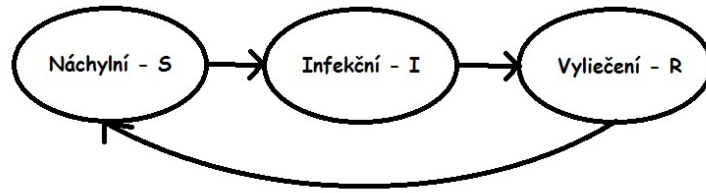
$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -asi + dr, \\ \frac{di}{dt} &= asi - bi, \\ \frac{dr}{dt} &= bi - dr,\end{aligned}\tag{41}$$

kde parameter  $d$  vyjadruje priemernú stratu imunity vyzdravených jedincov.

## SEIR

Model SIR môžeme modifikovať aj pridaním určitých skupín do populácie. Pri väčšine chorôb je prítomná aj latentná fáza. Je to doba, pri ktorej prišlo k prenosu

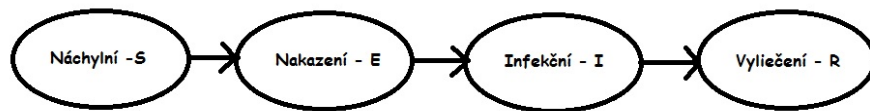
Obr. 15: Schéma SIRS



choroby a daný jedinec je už nakazený, ešte však nie je infekčný. Zaradíme ho do skupiny **E** (z anglického "exposed"). Väčšinou je táto fáza súčasťou inkubačnej doby, pri ktorej ešte nie sú žiadne príznaky choroby. Najväčšie riziko prenosu chorôb býva práve počas inkubačnej doby, keď sa nakazený dostane zo skupiny E do skupiny I. Niektoré choroby majú veľmi krátku, až zanedbateľnú inkubačnú dobu - rádovo niekoľko hodín až dní (cholera, chrípka), niekedy to však môžu byť mesiace aj roky (besnota, AIDS).

Schéma SEIR modelu je na obrázku 16.

Obr. 16: Schéma SEIR



Nech  $E$  zároveň predstavuje množstvo ľudí v populácii, ktorí sa práve nachádzajú v latentnej fáze. Model bude mať tvar:

$$\begin{aligned}
 \frac{ds}{dt} &= -asi, \\
 \frac{de}{dt} &= asi - fe, \\
 \frac{di}{dt} &= fe - bi, \\
 \frac{dr}{dt} &= bi,
 \end{aligned} \tag{42}$$

kde  $e := \frac{E}{N}$  predstavuje zlomkovú časť populácie nakazených a parameter  $f$  hovorí o tom, ako dlho jedinec zotrvá v latentnej fáze, kým sa stane infekčným.

Podobne by sme mohli formulovať aj modely SEIS a SEIRS.

## MSEIR

Do nášho modelu môžeme zakomponovať aj skupinu jedincov - novorodencov, ktorých matky boli nakazené a časť protilátok sa cez placentu dostala k ešte nenarodenému dieťaťu. Takéto dieťa je po narodení nejaký čas voči chorobe imúnne a zaradíme ho do skupiny **M** (z anglického "maternal immunity"). Po tom, ako protilátky vymiznú, jedinec prechádza zo skupiny **M** do skupiny **S**. **M** súčasne znázorňuje množstvo takýchto novorodencov v populácii.

Schému znázorňuje obrázok 17.

Obr. 17: Schéma MSEIR



Tvar modelu je:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= -gm, \\ \frac{ds}{dt} &= gm - asi, \\ \frac{de}{dt} &= asi - fe, \\ \frac{di}{dt} &= fe - bi, \\ \frac{dr}{dt} &= bi,\end{aligned}\tag{43}$$

kde  $m := \frac{M}{N}$  je zlomková časť populácie jedincov s pasívnou imunitou a  $g$  je parameter, ktorý predstavuje rýchlosť strácania tejto imunity. Analogicky môžeme formulovať aj modely MSIR, MSEIRS, MSEIS a podobne.

## SIR model a vakcinácia

Doteraz sme uvádzali modely, pri ktorých malo dochádzať k prirodzenému šíreniu epidémie bez akýchkoľvek vonkajších zásahov. Teraz uvedieme SIR model, v ktorom predpokladáme, že určitá časť populácie sa dala proti danej chorobe zaočkovať, pričom

očkovanie je účinné len v prípade členov skupiny náchylných:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -asi - ws, \\ \frac{di}{dt} &= asi - bi, \\ \frac{dr}{dt} &= bi + ws,\end{aligned}\tag{44}$$

kde  $w$  je parameter, ktorý predstavuje intenzitu očkovacieho programu, resp. kontroluje, aká časť skupiny  $S$  prejde priamo do skupiny  $R$  bez toho, aby jedinci prešli fázou infekčnosti.

### SIR model v prípade endémie

Pokiaľ choroba pretrváva v populácii dlhodobejšie, teda hovoríme o endémii, musíme do modelu zahrnúť aj faktory ako sú úmrtia a nové narodenia. Pre jednoduchosť predpokladajme, že miera úmrtnosti  $\mu$  a miera pôrodnosti bude rovnaká. Zachováme tým konštantnosť populácie v čase. Model bude vyzeráť nasledovne:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \mu(s + i + r) - asi - \mu s, \\ \frac{di}{dt} &= asi - bi - \mu i, \\ \frac{dr}{dt} &= bi - \mu r.\end{aligned}\tag{45}$$

### Modelovanie šírenia kvapavky

Kvapavka (inak aj gonokoková infekcia) je choroba, ktorá sa šíri výlučne pohlavným stykom. Na Slovenku je počet hlásených prípadov za posledných 20 rokov približne rovnaký, v niektorých krajinách sa však tieto počty stále zvyšujú, preto sa tejto chorobe prikladá stále väčšia pozornosť. V Amerike je dokonca každoročne hlásených viac ako 2 500 000 prípadov, čo prekračuje aj počty hlásených chorôb ako syfilis, mumps, infekčná hepatitída či osýpky.

Kvapavka sa prejavuje svrbením a pálením genitálií, hlavne pri močení. Tieto symptómy sa prejavujú najmä u mužov. U žien sa prejavujú v omnoho nižšej intenzite, alebo sa nemusia prejaviť vôbec, čo je v konečnom dôsledku nevýhodou, lebo pokiaľ sa

kvapavka nezačne liečiť hneď v ranom štádiu, môže spôsobiť poruchy srdca, artritídu<sup>13</sup>, slepotu a v neposlednom rade neplodnosť.

Budeme teraz formulovať zjednodušený model, ktorý popisuje šírenie spomínanej choroby. Inkubačná doba pri kvapavke je veľmi krátka (3-7 dní), preto ju v našom modeli zanedbáme. Po vyliečení nevzniká ani krátkodobá imunita, budeme teda predpokladať, že populácia sa skladá len z náchylných (S) a infekčných (I) jedincov. Choroba je liečiteľná antibiotikami, preto po jej prekonaní jedinec opäť prechádza do skupiny S, čiže pôjde o SIS model.

Ďalej predpokladajme len sexuálne aktívnu časť populácie, ktorá je promiskuitná<sup>14</sup> a v čase sa jej veľkosť nemení. Nech počet jedincov v tejto populácii je  $N$ , z toho  $N_1$  je počet mužov a  $N_2$  počet žien. Ďalej nech  $I_1$  je počet infikovaných mužov a  $S_1$  počet náchylných mužov, teda  $S_1 = N_1 - I_1$ . Podobne označíme počet infikovaných žien  $I_2$  a počet náchylných žien  $S_2 = N_2 - I_2$ .

Nové prípady nakazenia mužov sú úmerné počtu nakazených žien a náchylných mužov. Nech sa nákaza u mužov šíri rýchlosťou  $a_1$ . Analogicky, u žien sa nákaza bude šíriť rýchlosťou  $a_2$ , ktorá je úmerná nakazeným mužom a náchylným ženám. Nech  $b_1$  je parameter znázorňujúci tempo, akým sa liečia muži. Pre ženy bude tento parameter  $b_2$  (pričom  $b_1 > b_2$ , lebo u mužov sa prejavujú príznaky omnoho skôr a omnoho intenzívnejšie, preto ihneď vyhľadajú lekársku pomoc a teda sa z infekcie dostanú rýchlejšie). Ak sú oba parametre úmerné počtu infikovaných pre dané pohlavie, z uvedeného dostaneme systém:

$$\begin{aligned}\frac{dI_1}{dt} &= a_1 I_2 (N_1 - I_1) - b_1 I_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &= a_2 I_1 (N_2 - I_2) - b_2 I_2.\end{aligned}\tag{46}$$

Treba si uvedomiť, že daný model sme vytvárali za predpokladu, že všetci členovia populácie sú heterosexuálni [4]. Čo sa týka pohlavných chorôb, v realite je veľmi ťažké priblížiť skutočnosť, lebo aj zistenie samotnej hodnoty  $N$  je veľmi obtiažne.

---

<sup>13</sup>zapaľovanie kĺbov

<sup>14</sup>taká, kde dochádza k častému striedaniu sexuálnych partnerov

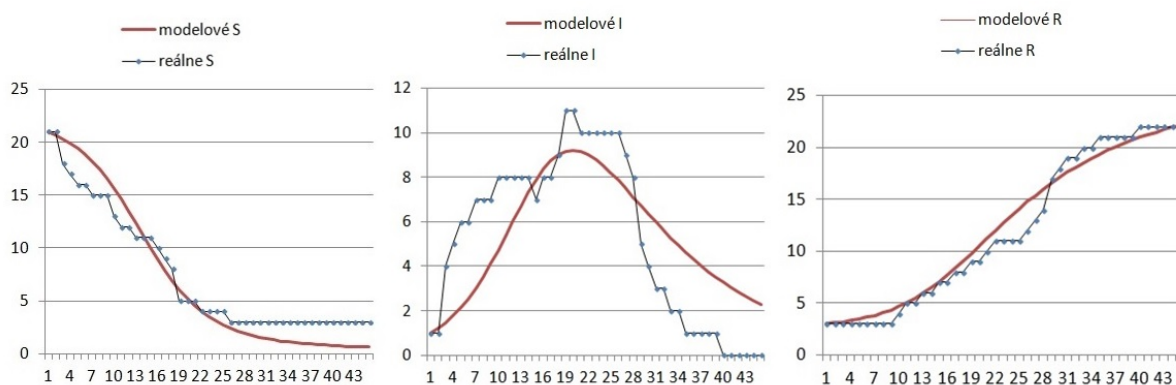
## Modelovanie šírenia virózy v bratislavskej škôlke

V jednej bratislavskej škôlke v Lamači sa po vianočných prázdninách vyskytla infekčná choroba. Zrejme sa nejednalo o chrípku, ale išlo o jednu z tzv. "detských škôlkarských" chorôb, ktorá bola chrípkového charakteru. Cieľom bolo zistiť, či by sme správanie tejto virózy mohli popísať pomocou SIR modelu.

V škôlke je 52 detí, ktoré sú rozdelené do dvoch tried,  $A$  a  $B$ . Pozorované obdobie bolo od 8. januára 2015 do 27. februára 2015. Na základe absenčnej listiny bol ku každému dieťaťu na každý deň priradený status náchylný, infekčný alebo imúnny, podľa toho, v akom období dieťa vymeškalo účasť v škôlke. Deti, ktoré nemali žiadnu absenciu boli jednoduchým aritmetickým priemerom rovnomerne rozdelené do skupín náchylných a imúnnych.

Ako prvé bola skúmaná trieda  $A$ , v ktorej je počet detí  $N = 25$ . Priemerný počet dní, kedy jednotlivé deti chýbali bol 12, preto sme zvolili parameter  $b = \frac{1}{12} \doteq 0,08$ . Prvá absencia sa vyskytla 14. januára, preto bol tento deň označený za  $t = 0$ . Na základe reálnych dát sme odhadli parameter  $a = 0,35$ . Tabuľky s reálnymi a modelovanými hodnotami sa nachádzajú v prílohe č.1. Grafy skupín  $S, I$  a  $R$  podľa reality a modelu sú na obrázku 18.

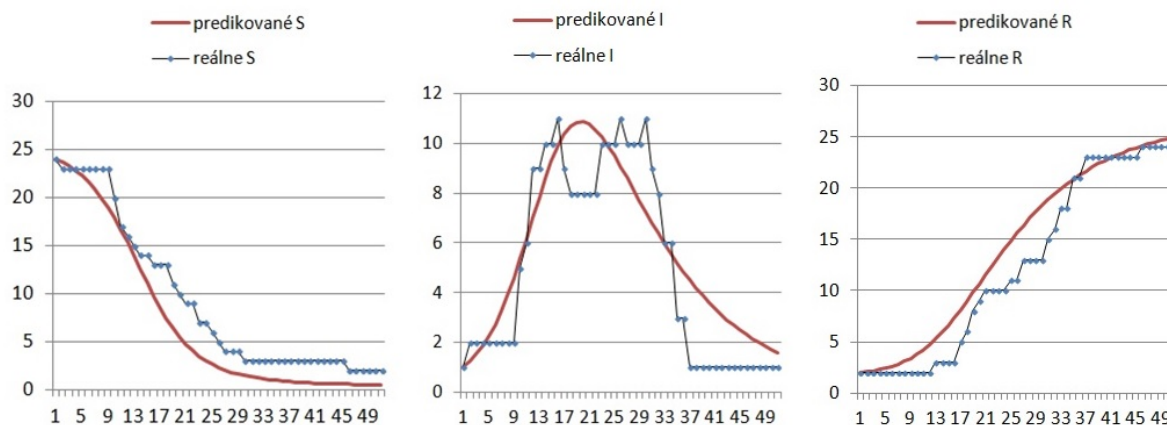
Obr. 18: Modelované a reálne dáta šírenia choroby v triede  $A$



Následne sme použili rovnaké parametre pre modelovanie šírenia virózy v triede  $B$ . V tejto triede je  $N = 27$  detí, priemerný počet dní chýbajúcich bol opäť 12. Prvý

prípadoch ochorenia sa vyskytol 8. januára 2015, preto sme tento deň určili za čas  $t = 0$ . Pre rovnaké  $a = 0,35$  vyšli modelové hodnoty popri reálnych tak, ako je znázornené na obrázku 19. Hodnoty sa nachádzajú v prílohe č.2.

Obr. 19: Predikované a reálne dáta šírenia choroby v triede B



Na prvý pohľad pôsobia naše hodnoty dosť nepresne, najmä v skupine infekčných I. Môže to byť spôsobené práve tým, že sme mali na skúmanie príliš malú vzorku populácie, nakoľko spojitý model väčšinou predpokladajú, že jedincov je veľa, teda stovky, tisíce až milióny.

To, že SIR model skutočne môže odzrkadľovať realitu, bolo ukázané aj na pozorovaní jednej anglickej školy, v ktorej prepukla viróza v roku 1978. Bolo v nej 763 študentov a ozdravovacia doba bola odhadnutá na 2,2 dňa, teda  $\frac{1}{b} = 2,2$ . S parametrom  $a = 1,66$  bol odhad priebehu virózy taký, ako znázorňuje obrázok č. 20.

V porovnaní so skutočnými hodnotami, ktoré znázorňujú bodky, sú odchýlky skutočne minimálne.

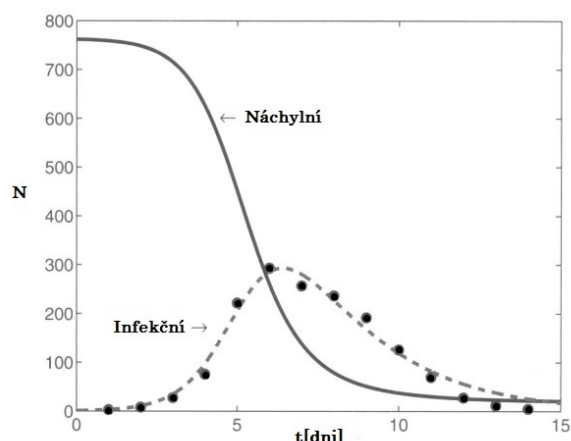
## Modelovanie šírenia chrípky na Slovensku

Chrípka je infekčné ochorenie, ktoré sa vyznačuje náhlým začiatkom a vysokými teplotami, pričom sú prítomné niektoré znaky respiračných ochorení (kašeľ, nádcha, bolesť hrdla) a tak isto bolesti hlavy, svalov, kĺbov, prípadne zimnica.

Na Slovensku sa chrípka napriek rôznym očkovacím programom vyskytuje každo-

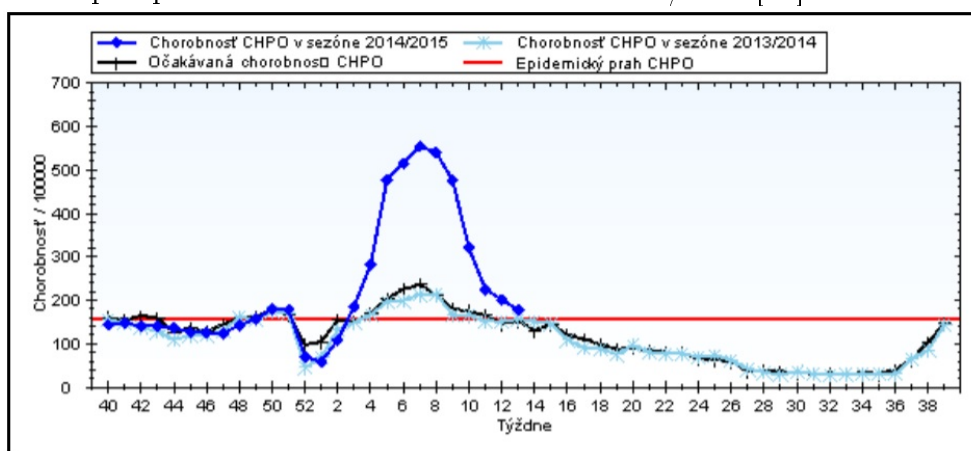


Obr. 20: Priebek virózy na anglickej škole v roku 1978 [23]



ročne v nie malom počte. Za chrípkové obdobie sa u nás považujú mesiace od 40-teho týždňa predchádzajúceho roka po 18-ty týždeň nasledujúceho roka, počas ktorých sa výskyt chrípky monitoruje. V súčasnej dobe sa robia predpovede na chrípkové obdobie ako geometrický priemer dát za posledných 5 rokov [9]. Oproti minulým rokom (kedy sa bral do úvahy celkový počet obyvateľov) sa posledných 10 rokov berie do úvahy chorobnosť na 100 000 obyvateľov v starostlivosti hlásiacich lekárov, čo výrazne vylepšilo výsledky, predpovede sa však stále líšia od reálnej situácie. Na obdobie 2014/2015 je očakávaná chorobnosť a aktuálna chorobnosť do 13-teho týždňa roku 2015 znázornená na obrázku č. 21:

Obr. 21: Chorobnosť chrípky a chrípke podobným ochoreniam v sezónach 2013/2014, 2014/2015 a predpokladaná chorobnosť na sezónu 2014/2015 [22]



Inkubačná doba pri chrípke je približne 18-24 hodín, preto latentnú periódu môžeme zanedbať. Po prekonaní chrípky vzniká imunita 1/2 roka až rok, záleží o aký typ chrípky sa jedná. Je to však dostatočne dlhá doba na to, aby sme mohli u jedinca predpokladať dlhodobú imunitu [16]. Na chrípku by sa preto dal "napasovať" SIR model, ktorý by mohol predpovedať šírenie v danom období. Všeobecne známy fakt hovorí, že chrípka sa lieči 7 dní, preto máme známu hodnotu parametra  $b$ , ktorá by bola  $b = \frac{1}{7}$ . Keďže každá chrípka sa môže šíriť inak v každej spoločnosti, parameter  $a$  by sme mali zistiť pre konkrétnu populáciu slovenských obyvateľov, podobne ako pri modelovaní v prípade lamačskej škôlky. Potrebovali by sme však detailnejšie informácie ako tie, ktoré sú momentálne monitorované. V súčasnosti máme k dispozícii iba informáciu o počte chorých obyvateľov v starostlivosti hlásiacich lekárov a aj to len týždňové dáta. To, koľko ľudí sa dalo proti chrípke zaočkovať a teda bolo automaticky presunutých do skupiny imúnnych vieme zistiť až na konci obdobia, keď lekárne nahlásia počet predaných vakcín. Pokiaľ by sme v budúcnosti zabezpečili lepší monitoring výskytu a priebehu chrípky, mohlo by to dopomôcť k presnejším odhadom budúcich období. S aktuálnymi informáciami by sme museli robiť príliš veľa odhadov, čo by viedlo k skresleným výsledkom.

## Záver

Cieľom mojej diplomovej práce bolo ukázať aplikáciu vybraných typov obyčajných diferenciálnych rovníc v rôznych oblastiach medicíny a posúdiť dôležitosť a význam matematiky v tejto sfére.

Keď je reč o chorobách, liekoch, zdravotných ťažkostiach a iných témach spojených s medicínou, bežný človek zväčša za všetkým vidí pomoc doktorov, ktorí majú dokonalý prehľad o ľudskom tele a vyznajú sa v danej oblasti. Málokoho by napadlo, že v medicínskej sfére zohráva dôležitú úlohu aj matematika, konkrétne diferenciálne rovnice. Aj to bol jeden z dôvodov, prečo vznikla táto práca.

Najviac sa vyskytujúcou a najpoužívanjšou diferenciálnou rovnicou je lineárna diferenciálna rovnica 1. rádu, ktorej aplikáciou sme sa zaoberali v prvých dvoch kapitolách. Najprv sme ukázali použitie pri akútnej normovolemickej hemodilúcii, kde sme zistili, že v ideálnom stave pomocou nej môžeme zachrániť pacientovi určité množstvo červených krviniek. Využitie rovnice sme ukázali aj pomocou Newtonovho zákona ochladzovania, vďaka ktorému sa nám podarilo odhadnúť čas smrti pacienta na základe zmeny jeho telesnej teploty.

Využitie lineárnej diferenciálnej rovnice 2. rádu sa nám podarilo ilustrovať na modeli, ktorý predstavoval test na odhalenie toho, či pacient má alebo nemá diabetes mellitus.

Nakoniec sme sa venovali systémom diferenciálnych rovníc, pomocou ktorých sme modelovali šírenie rôznych typov chorôb. Najrozšírenejší typ, na ktorý vieme napasovať viacero chorôb je SIR model, podľa ktorého sa správa napríklad aj najrozšírenejšia infekčná choroba na Slovensku - chrípka. Spoľahlivosť tohto modelu bola skúmaná pri viacerých pozorovaniach šírenia infekčných chorôb v rámci sveta. Podobný pokus sme urobili aj tohto roku v jednej bratislavskej škôlke. Niektoré choroby sa dajú lepšie modelovať pomocou obdobných modelov, napríklad šírenie kvapavky sme modelovali pomocou modelu SIS. V práci sú spomínané aj iné modely ako SI, SIRS a iné.

Čitateľ si nepochybne všimol, že vo všetkých spomínaných kapitolách bolo použitých veľmi veľa predpokladov. Predpokladali sme minimálne množstvo červených krviniek, ktoré pacient znesie, napriek tomu, že reálne je toto množstvo u každého pa-

cienta iné. Predpokladali sme konštantnú teplotu ovzdušia, pričom je samozrejmé, že teplota sa môže meniť. Predpokladali sme činnosť jedného či dvoch hlavných hormónov v tele, pričom v skutočnosti na hladinu glukózy vplývajú aj iné faktory. Otázkou ostáva, na koľko sú po všetkých tých predpokladoch naše spomínané modely spoľahlivé a vierohodné v porovnaní s reálnym životom.

V kapitole o šírení epidémií sme sa stretli s viacerými modelmi, pričom niektoré obsahovali viac predpokladov a boli jednoduchšie na riešenie a niektoré boli modelované viac na obraz reality, už sa z nich však ťažšie vyvodzovali užitočné závery. Preto, ak sa chceme dostať k nejakým výsledkom, je pre nás priam nevyhnutné vytvárať modely, ktoré síce nie sú najvierohodnejším obrazom reality, ale vytvárajú aspoň akú takú predstavu o skutočnosti. Netreba sa pri tom obmedzovať a spoliehať vyslovene na to, čo nám povie výsledok z modelu, ale treba využiť aj cenné rady a skúsenosti odborníkov z medicínskej oblasti. Na druhej strane, naše matematické výpočty pomôžu lekárom pochopiť javy a procesy, ktoré sa dejú v ľudskom tele, preto sa držím názoru, že modelovanie biologických procesov pomocou diferenciálnych rovníc (aj keď s použitím viacerých predpokladov) nie je zbytočné. Preto si treba uvedomiť, že najideálnejšou kombináciou na získavanie efektívnych riešení je spolupráca oboch odborov - matematiky aj medicíny.

## Literatúra

- [1] ABELL M.L., BRASELTON J.P.: *Differential Equations with Mathematica*. Third edition. Academic Press. 2004. 876 strán
- [2] BECKLEY R. A KOL.: *Modeling epidemics with differential equations*. Jún 2013  
Dostupné online na <http://www.tnstate.edu/mathematics/mathreu/filesreu/GroupProjectSIR.pdf>
- [3] BRAUN, M., COLEMAN C.S., DREW D.A.: *Differential Equation Models*. A model for the Detection of Diabetes. Springer-Verlag. 1983, New York, Heidelberg, Berlin.
- [4] BRAUN, M.: *Differential Equations and Their Applications*. An introduction to Applied Mathematics, 2nd Edition. Springer-Verlag. 1975, New York, Heidelberg, Berlin.
- [5] DENG Z., LIANG Z., LU G., RUAN S.: *Differential Equations and Control Theory*. CRC Press. 1995. Wuan, China. 544 strán
- [6] HAY S.N., MONK T.G., BRECHER M.E.: *Intraoperative blood salvage: a mathematical perspective*. Transfusion, Vol.42, No.4, April 2002, str.451-455
- [7] HETHCOTE, H.W.: *Applied Mathematical Ecology: Three basic epidemiological models*. Springer Berlin Heidelberg, Vol.18, 1989, str.119-144  
Dostupné online na <http://homepage.math.uiowa.edu/~hethcote/PDFs/1989BioMath.pdf>
- [8] HETHCOTE, H.W.: *The Mathematics of Infectious Diseases*. SIAM Review, Vol. 42, No.4. December 2000, str.599-653  
Dostupné online na <http://www.maths.usyd.edu.au/u/marym/populations/hethcote.pdf>
- [9] ING. JANA NÁMEŠNÁ, *štatistka pre oddelenie epidemiológie a správkynia informačného opidemiologického systému. Regionálny úrad verejného zdravotníctva. Banská Bystrica, 2015*
- [10] IVANOVÁ, V.: *Súdne lekárstvo a jeho význam pre trestné konanie*. Diplomová práca. Právnická fakulta Masarykovej univerzity. Brno, 2011.

Dostupné online na [http://is.muni.cz/th/210543/pravf\\_m/Sudne\\_lekarstvo\\_a\\_jeho\\_vyznam\\_pre\\_trestne\\_konanie.pdf](http://is.muni.cz/th/210543/pravf_m/Sudne_lekarstvo_a_jeho_vyznam_pre_trestne_konanie.pdf)

- [11] JACOB M. A KOL.: *Development and validation of a mathematical algorithm for quantifying preoperative blood volume by means of the decrease in hematocrit resulting from acute normovolemic hemodilution*. Transfusion, Vol.45, No.4, Apríl 2005, str.562-571

- [12] JONES, J.H.: *Notes On  $R_0$* . Department of Anthropological Sciences. Stanford University, Máj 2007

Dostupné online na <http://web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf>

- [13] KUTÁKOVÁ, H.: *Modely šíření epidemií*. Západočeská univerzita v Plzni. Semestrálna práca. Február 2007

Dostupné online na <http://num.kma.zcu.cz/galerie/MM-prace/Galerie%20MM%202007/Kutakova%20Sireni%20epidemii.pdf>

- [14] KWACH B., ONGATI O., SIMWA R.: *Mathematical Model for Detecting Diabetes in the Blood*. Lambert Academic Publishing. Saarbrücken, 2012.

Dostupné online na [http://www.academia.edu/2940504/Mathematical\\_Model\\_for\\_Detecting\\_Diabetes\\_in\\_the\\_Blood](http://www.academia.edu/2940504/Mathematical_Model_for_Detecting_Diabetes_in_the_Blood)

- [15] LINDSTROM E., JOHNSTONE R.: *Acute Normovolemic Hemodilution in a Jehovah's Witness Patient: A case report*. AANA Journal, Vol.78, No.4, August 2010, str.326-330

Dostupné online na [http://www.aana.com/newsandjournal/Documents/acute\\_normovolemic\\_0810\\_p326-330.pdf](http://www.aana.com/newsandjournal/Documents/acute_normovolemic_0810_p326-330.pdf)

- [16] MUDR. VIERA JANČULOVÁ, *epidemiologička. Úrad verejného zdravotníctva. Bratislava, 2015*

- [17] PISARČÍKOVÁ M.: *Transfúzie u detí*.

Dostupné online na <http://www.lf.upjs.sk/ceea/doc4/04%20Pisarcikova%20Transfuzie%20CEEA%202012.pdf>

- [18] SILVERGLEID, A.J.: *Surgical Blood Conservation: Preoperative Autologous Blood Donation*. Jún 2014  
Dostupné online na <http://www.uptodate.com/contents/surgical-blood-conservation-\preoperative-autologous-blood-donation>
- [19] STEHLING, L.: *Autologous Transfusion*.  
Dostupné online na [http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED\\_CD/E\\_CDs/anesthesia/site/content/v03/030825r00.HTM](http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/anesthesia/site/content/v03/030825r00.HTM)
- [20] TORRES DE ARAÚJO L.M., GARCIA L.V.: *Acute Normovolemic Hemodilution: A Practical Approach*. Open Journal of Anesthesiology, Vol.3 No.1, Január 2013, str.38-43  
Dostupné online na <http://dx.doi.org/10.4236/ojanes.2013.31011>
- [21] TOY P., WAGON S.: *Calculus in the Operating Room*. American Mathematical Monthly, Vol.102, No.2, Február 1995, str.101  
Dostupné online na <http://www.maa.org/sites/default/files/0002989030096.di991799.99p01875.pdf>
- [22] [http://www.epis.sk/AktualnyVyskyt/ChripkaAAR0/sezona\\_2014\\_2015/2015\\_13.aspx](http://www.epis.sk/AktualnyVyskyt/ChripkaAAR0/sezona_2014_2015/2015_13.aspx)
- [23] [http://fix.bf.jcu.cz/~berrec/mmeee/SIR\\_modely.pdf](http://fix.bf.jcu.cz/~berrec/mmeee/SIR_modely.pdf)
- [24] <http://homepage.math.uiowa.edu/~stroyan/CTLC3rdEd/3rdCTLCText/Chapters/Ch2.pdf>
- [25] [http://noblood.org/forum/content/142-Acute\\_Normovolemic\\_Hemodilution](http://noblood.org/forum/content/142-Acute_Normovolemic_Hemodilution)
- [26] <http://www.health.wa.gov.au/bloodmanagement/docs/ACUTE.NORMOVOLEMIC.HEMODILUTION.policy.pdf>
- [27] [http://www.lhsc.on.ca/Patients\\_Families\\_Visitors/Blood\\_Conservation\\_Program/Alternatives/PAD.htm](http://www.lhsc.on.ca/Patients_Families_Visitors/Blood_Conservation_Program/Alternatives/PAD.htm)
- [28] <http://www.math.smith.edu/Local/cicintro/ch1.pdf>

[29] [http://www-rohan.sdsu.edu/~jmahaffy/courses/f09/math636/lectures/  
diabetes/diabetes.pdf](http://www-rohan.sdsu.edu/~jmahaffy/courses/f09/math636/lectures/diabetes/diabetes.pdf)



# Prílohy

## Príloha č.1

reálne dáta:	dátum	S	I	R	model:	S(t+1)	I(t+1)	R(t+1)
	8. január 2015	22	0	3				
	9. január 2015	22	0	3				
	10. január 2015	22	0	3				
	11. január 2015	22	0	3				
	12. január 2015	22	0	3				
	13. január 2015	22	0	3				
t=0	14. január 2015	21	1	3		21	1	3
	15. január 2015	21	1	3		20.706	1.214	3.08
	16. január 2015	18	4	3		20.35408	1.468799	3.17712
	17. január 2015	17	5	3		19.93554	1.76984	3.294624
	18. január 2015	16	6	3		19.44158	2.122211	3.436211
	19. január 2015	16	6	3		18.86395	2.530062	3.605988
	20. január 2015	15	7	3		18.19577	2.995834	3.808393
	21. január 2015	15	7	3		17.43261	3.519329	4.04806
	22. január 2015	15	7	3		16.5737	4.096698	4.329606
	23. január 2015	13	8	4		15.62313	4.719526	4.657342
	24. január 2015	12	8	5		14.59086	5.374237	5.034904
	25. január 2015	12	8	5		13.49305	6.042104	5.464843
	26. január 2015	11	8	6		12.35168	6.700106	5.948211
	27. január 2015	11	8	6		11.19308	7.322703	6.48422
	28. január 2015	11	7	7		10.04559	7.884377	7.070036
	29. január 2015	10	8	7		8.936742	8.362472	7.700786
	30. január 2015	9	8	8		7.890477	8.73974	8.369784
	31. január 2015	8	9	8		6.925027	9.00601	9.068963
	1. február 2015	5	11	9		6.051891	9.158666	9.789444
	2. február 2015	5	11	9		5.275909	9.201954	10.52214
	3. február 2015	5	10	10		4.596228	9.145479	11.25829
	4. február 2015	4	10	11		4.007742	9.002326	11.98993
	5. február 2015	4	10	11		3.502636	8.787246	12.71012
	6. február 2015	4	10	11		3.071737	8.515166	13.4131
	7. február 2015	4	10	11		2.705548	8.200142	14.09431
	8. február 2015	3	10	12		2.394945	7.854733	14.75032
	9. február 2015	3	9	13		2.131582	7.489717	15.3787
	10. február 2015	3	8	14		1.908073	7.114049	15.97788
	11. február 2015	3	5	17		1.718035	6.734963	16.547
	12. február 2015	3	4	18		1.556043	6.358158	17.0858
	13. február 2015	3	3	19		1.417533	5.988016	17.59445
	14. február 2015	3	3	19		1.298698	5.627809	18.07349
	15. február 2015	3	2	20		1.196374	5.279908	18.52372
	16. február 2015	3	2	20		1.10794	4.94595	18.94611
	17. február 2015	3	1	21		1.031222	4.626991	19.34179
	18. február 2015	3	1	21		0.964422	4.323632	19.71195

19. febrúar 2015	3	1	21
20. febrúar 2015	3	1	21
21. febrúar 2015	3	1	21
22. febrúar 2015	3	0	22
23. febrúar 2015	3	0	22
24. febrúar 2015	3	0	22
25. febrúar 2015	3	0	22
26. febrúar 2015	3	0	22
27. febrúar 2015	3	0	22

0.906045	4.036119	20.05784
0.854848	3.764426	20.38073
0.809796	3.508324	20.68188
0.770022	3.267433	20.96255
0.734798	3.041262	21.22394
0.703512	2.829247	21.46724
0.675646	2.630773	21.69358
0.650761	2.445196	21.90404
0.628484	2.271857	22.09966

## Príloha č.2

reálne dáta:	dátum	S	I	R	model:	S(t+1)	I(t+1)	R(t+1)
t=0	8. január 2015	24	1	2		24	1	2
	9. január 2015	23	2	2		23.68889	1.231111	2.08
	10. január 2015	23	2	2		23.31084	1.51067	2.178489
	11. január 2015	23	2	2		22.85435	1.846307	2.299342
	12. január 2015	23	2	2		22.30736	2.245589	2.447047
	13. január 2015	23	2	2		21.65801	2.715298	2.626694
	14. január 2015	23	2	2		20.89568	3.260399	2.843918
	15. január 2015	23	2	2		20.01254	3.882711	3.10475
	16. január 2015	23	2	2		19.00528	4.579354	3.415367
	17. január 2015	20	5	2		17.87709	5.341197	3.781715
	18. január 2015	17	6	2		16.63932	6.151671	4.209011
	19. január 2015	16	9	2		15.31243	6.986421	4.701145
	20. január 2015	15	9	3		13.92567	7.814274	5.260058
	21. január 2015	14	10	3		12.51505	8.599748	5.8852
	22. január 2015	14	10	3		11.1199	9.306924	6.57318
	23. január 2015	13	11	3		9.778333	9.903933	7.317734
	24. január 2015	13	9	5		8.522948	10.367	8.110049
	25. január 2015	13	8	6		7.377574	10.68302	8.939409
	26. január 2015	11	8	8		6.355901	10.85005	9.79405
	27. január 2015	10	8	9		5.461952	10.87599	10.66205
	28. január 2015	9	8	10		4.691898	10.77597	11.53213
	29. január 2015	9	8	10		4.036494	10.5693	12.39421
	30. január 2015	7	10	10		3.483456	10.27679	13.23975
	31. január 2015	7	10	10		3.019398	9.918704	14.0619
	1. február 2015	6	10	11		2.631177	9.513429	14.85539
	2. február 2015	5	11	11		2.306694	9.076837	15.61647
	3. február 2015	4	10	13		2.035282	8.622102	16.34262
	4. február 2015	4	10	13		1.807803	8.159813	17.03238
	5. február 2015	4	10	13		1.616582	7.698249	17.68517
	6. február 2015	3	11	13		1.45526	7.243712	18.30103
	7. február 2015	3	9	15		1.318611	6.800863	18.88053
	8. február 2015	3	8	16		1.202363	6.373042	19.42459
	9. február 2015	3	6	18		1.103032	5.96253	19.93444
	10. február 2015	3	6	18		1.017776	5.570783	20.41144
	11. február 2015	3	3	21		0.944279	5.198618	20.8571
	12. február 2015	3	3	21		0.880644	4.846363	21.27299
	13. február 2015	3	1	23		0.825319	4.513979	21.6607
	14. február 2015	3	1	23		0.777026	4.201154	22.02182
	15. február 2015	3	1	23		0.73471	3.907378	22.35791
	16. február 2015	3	1	23		0.697496	3.632002	22.6705
	17. február 2015	3	1	23		0.664657	3.374281	22.96106
	18. február 2015	3	1	23		0.635584	3.133411	23.23101
	19. február 2015	3	1	23		0.609768	2.908554	23.48168
	20. február 2015	3	1	23		0.586777	2.69886	23.71436

21. febrúar 2015	3	1	23
22. febrúar 2015	2	1	24
23. febrúar 2015	2	1	24
24. febrúar 2015	2	1	24
25. febrúar 2015	2	1	24
26. febrúar 2015	2	1	24
27. febrúar 2015	2	1	24

0.566249	2.50348	23.93027
0.547873	2.321578	24.13055
0.531385	2.15234	24.31628
0.516559	1.994978	24.48846
0.5032	1.848739	24.64806
0.491141	1.712899	24.79596
0.480235	1.586772	24.93299