

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA MATEMATIKO IN FIZIKO

Finančna matematika - 1. stopnja

Katarina Gruden

**Matematično modeliranje razvoja epidemij, pri katerih se
razvije delna imunost**

Delo diplomskega seminarja

Mentorica: doc. dr. Jasna Prezelj Perman

Ljubljana, 2011

KAZALO

1. Uvod	4
2. Model epidemij, pri katerih se razvije delna imunost	6
3. Kvalitativna analiza	8
4. Prag ponovne okužbe	14
5. Dogajanje pod pragom ponovne okužbe	19
6. Štetje ponovnih okužb	28
7. Cepljenje	31
8. Zaključek	32
Literatura	33

Modeliranje razvoja epidemij pri katerih se razvije delna imunost

POVZETEK

V delu diplomskega seminarja se bomo ukvarjali s preučevanjem matematičnega modela, ki opisuje populacijo, v kateri se razširi bolezen (razvije epidemija), katere posledica je razvoj delne imunosti. Definirali bomo pojme kot so epidemija, delna imunost in prag ponovne okužbe ter poleg podrobne analize modela epidemij z delno imunostjo predstavili še nekaj splošnejših modelov. V drugem delu naloge bomo opisali razvoj epidemije pod pragom ponovne okužbe in predstavili dve pomembni količini za ugotavljanje razsežnosti epidemije. Na koncu se bomo dotaknili še učinkovitosti cepljenja in težav, ki jih lahko prinese nezadostna precepljenost v populaciji. Za boljšo predstavbo so v nalogi rezultati podkrepljeni z grafi in slikami.

Mathematical modelling of epidemics which induce partial immunity to reinfection

ABSTRACT

In this paper we study a mathematical model which describes a population in which specimen are infected with a disease (therefore an epidemic develops in this population) and that disease induces partial immunity to reinfection. Concepts such as epidemic, partial immunity and reinfection treshold are defined. We also thoroughly analyze the model of epidemics with partial immunity to reinfection and present a few other more general models. In the second part of the paper we describe development of epidemic below the reinfection treshold and present two quantities which characterize the epidemic size. In conclusion we discuss efficiency of vaccines and their impact on immunization of population. To enrich the explanation, there are several graphs and pictures in the paper.

Math. Subj. Class. (2010): 34C60, 34C11, 91G80

Ključne besede: Matematični model, epidemija, delna imunost, prag ponovne okužbe, navadne diferencialne enačbe, kvalitativna analiza

Keywords: Mathematical model, epidemics, partial immunity, reinfection treshold, ordinary differential equations, qualitative analysis

1. UVOD

Epidemija je povečanje obolenj zaradi neke nalezljive bolezni, ki po številu primerov, času in kraju ni običajno, in nenavadno povečanje števila obolelih z zapleti pri zdravljenju ali smrtnim izidom. Definicija je odvisna od pričakovane pogostosti bolezni: tako nekaj primerov redke bolezni hitreje označimo za epidemijo kot več primerov pogoste.

Človeštvo se že od nekdanj spopada z boleznimi in epidemijami, najbolj znane pa so epidemija kuge v 14. stoletju, t.i. španska gripa med leti 1918 in 1919, v sodobnem času pa epidemija AIDS-a. Da bi lahko bolezni primerno preučevali in naredili učinkovit načrt proti njihovem širjenju (predvsem gre tukaj za zdravstvene načrte precepljenosti prebivalstva), so epidemiologi in matematiki razvili modele, ki jih lahko apliciramo na določeno populacijo z neko boleznijo, glede na to, kako se ta bolezen obnaša. S pomočjo takih modelov in zgodovinskih podatkov lahko predvidimo širjenje bolezni v populaciji in napovedujemo velikost epidemije.

Med epidemiološkimi modeli med najbolj raziskane spadata tako imenovana SIR in SIS modela, ki preučujeta nalezljive bolezni in sta bila do sedaj tudi najuspešneje aplicirana. Pri teh dveh modelih (pa tudi pri večini ostalih) uporabljamo tri standardne oznake, ki opišejo delež populacije glede na njihovo stanje v zvezi z boleznijo: S – dovzetni, I – okuženi in R – odporni.

SIR oz. dovzeten-okužen-odporen (ang.: *susceptible-infected-resistant*) model opisuje populacijo, v kateri so osebk, ki so popolnoma dovzetni za bolezen. Ti se lahko okužijo z boleznijo in tako preidejo med okužene, ko bolezen prebolijo, pa postanejo popolnoma imuni. Okužba je ponavadi virusna, gre pa večinoma za bolezni, ki jih prebolimo v otroštvu: ošpice, norice, mumps (vedeti moramo, da blago infekcijo povzroči v današnjem času pri teh boleznih cepivo).

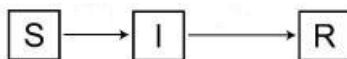
SIR model opisuje naslednji sistem diferencialnih enačb (to je sistem, ki ne upošteva rojstev in smrti):

$$S'(t) = -\beta I(t)S(t),$$

$$I'(t) = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t),$$

$$R'(t) = \gamma I(t).$$

Predstavlja ga naslednja shema:



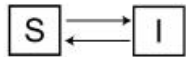
SLIKA 1. Shema SIR modela.

Nasproten je SIS oz. dovzeten-okužen-dovzetan (ang.: *susceptible - infected - susceptible*) model. Ta obravnava bolezni, ki ne izzovejo imunosti, ampak dovoljujejo ponovno okužbo. To pomeni, da se dovzetni osebk okužijo z boleznijo, ko ozdravijo pa so ponovno popolnoma dovzetni za isto bolezen in se vrnejo v skupino dovzetnih. To je posledica tega, da osebek ne more pridobiti (in potem obdržati) določene zaščite ali pa preprečiti sposobnosti patogena, da se spreminja in izogiba t.i. imunski prepoznavi osebk (primer: gripa).

SIS model opisuje naslednja diferencialna enačba:

$$I'(t) = \frac{\beta}{\gamma} I(t)(1 - I(t)) - I(t),$$

predstavlja pa ga shema:

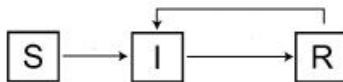


SLIKA 2. Shema SIS modela.

Ker pa sta to ekstremna modela, ni veliko bolezni, ki bi ju opisovala. Zato obstajata še dva vmesna modela: model začasne imunosti (ang.: *temporary immune protection*), pri katerem imunost v času pada, in model delne imunosti (ang.: *partial immune protection*), pri katerem imunost ni popolna, ampak se zmanjša tveganje za ponovno okužbo. Najnovejše raziskave pa kažejo, da pride pri nekaterih boleznih do pojava obeh tipov imunosti, delne in začasne, hkrati.

2. MODEL EPIDEMIJ, PRI KATERIH SE RAZVIJE DELNA IMUNOST

Delna imunost je zanimiva za raziskovanje, ker obstaja precej bolezni (tudi vsakdanjih), ki se obnašajo tako, da po okužbi osebek delno zaščitijo pred ponovno okužbo – osebek je popolnoma zaščiten med okužbo, po ozdravitvi pa je lahko spet okužen, ampak z manjšo verjetnostjo. Primeri teh bolezni so gripa A in B, tuberkuloza, pljučnica.



SLIKA 3. Shema modela za epidemije, pri katerih se razvije delna imunost.

Za uporabo modela populacijo razdelimo na 3 skupine: dovzetne (S), okužene (I) ter ozdravljene in delno imune (R) osebke. Vse neznane količine so odvisne od časa t . Velja še naslednja enačba: $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Potem model zapišemo kot sklopljen sistem diferencialnih enačb:

$$(2.1) \quad S'(t) = -\beta S(t)I(t),$$

$$(2.2) \quad I'(t) = \beta(S(t) + \delta R(t))I(t) - \gamma I(t),$$

$$(2.3) \quad R'(t) = -\delta\beta R(t)I(t) + \gamma I(t).$$

Pri tem

- faktor β meri raven prenosa okužbe z okuženih na dovzetne,
- $\delta \in (0, 1)$ pomeni zmanjšanje dovzetnosti pri osebkih, ki so bili vsaj enkrat že okuženi,
- je γ stopnja ozdravitve.

Sistem enačb (2.1)-(2.3) opisuje naslednje spremembe, ki se zgodijo v vsakem obdobju:

- enačba (2.1) opisuje dogajanje v skupini dovzetnih osebkov: iz te skupine v vsakem obdobju izločimo tiste, ki so se okužili;
- enačba (2.2) opisuje skupino okuženih osebkov: v to skupino vključimo novo okužene iz skupine dovzetnih, ponovno okužene iz skupine ozdravljenih delno imunih in izločimo ozdravljene;
- enačba (2.3) opisuje skupino delno imunih osebkov: v to skupino vključimo tiste, ki so ozdraveli in izločimo tiste, ki so se ponovno okužili.

Začetni pogoji sistema so $S(0)$ – dovzetni na začetku, $I(0)$ – okuženi na začetku (ponavadi jih je malo) in $R(0)$ – del populacije, ki je delno imuna na začetku epidemije (to je lahko posledica prejšnje epidemije, lahko pa je vrednost $R(0)$ tudi 0, če ni nihče delno imun). Opazimo še nekaj: če je $\delta = 0$ (kar pomeni, da dovzetnost pade na 0, torej po prvi okužbi ni nihče več dovzeten za okužbo), dobimo SIR model, če pa je $\delta = 1$ (dovzetnost je na najvišji stopnji, po okužbi so osebki spet popolnoma dovzetni), dobimo SIS model.

Zelo pomembno je, da ta model ne vključuje rodnosti in smrtnosti, in s tem olajša opazovanje epidemije, saj se ne osredotočimo pretirano na spremembe v populaciji,

ki se zgodijo zaradi rojstev in smrti. To nam bo posebej pomagalo pri razlagi praga ponovne okužbe, s čimer se bomo ukvarjali v enem od naslednjih poglavij.

Zgornji model je torej nekakšna poenostavljena različica modela, ki vključuje tudi rodnost in smrtnost (rodnost in smrtnost sta predstavljeni z enotno oznako μ) in je z vidika epidemiologije verjetno bolj realen, opiše pa ga naslednji sistem diferencialnih enačb:

$$(2.4) \quad S'(t) = \mu(1 - S(t)) - \beta S(t)I(t),$$

$$(2.5) \quad I'(t) = \beta(S(t) + \delta R(t))I(t) - (\gamma + \mu)I(t),$$

$$(2.6) \quad R'(t) = -\delta\beta R(t)I(t) + \gamma I(t) - \mu R(t).$$

Če je μ faktor novorojenih, potem so ti neokuženi, zato enačba (2.2) preide v enačbo (2.5), ko odštejemo $\mu I(t)$. Enako se zgodi pri ostalih dveh parih: enačba (2.3) preide v (2.6), ko odštejemo $\mu R(t)$, enačba (2.1) pa v enačbo (2.4), ko odštejemo $\mu(1 - S(t))$. Delež smrtnosti/rodnosti je neodvisen od skupin S , I in R , torej se bolezen enakomerno širi po starostnih skupinah. Ker model predvideva, da sta rodnost in smrtnost enaki, še vedno velja enačba $S + I + R = 1$. V nasprotnem primeru (če rodnost in smrtnost ne bi bili enaki) se enačbe zelo spremenijo (ker se velikost populacije spreminja). Če postavimo μ na 0 (ni novorojenih osebkov, niti primerov smrti), dobimo model, opisan z enačbami (2.1)-(2.3).

3. KVALITATIVNA ANALIZA

Pri analiziranju sistema diferencialnih enačb za model z delno imunostjo (sistem, ki ga opisujejo enačbe (2.1)-(2.3)) najprej opazimo, da gre za nelinearen sistem treh diferencialnih enačb. Lahko pa ta sistem treh diferencialnih enačb pretvorimo v sistem dveh diferencialnih enačb, kar nam olajša analizo in omogoči boljšo predstavo. Pri tem nam pomaga enačba, ki povezuje vse neznane količine, to je $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Ker so S , I in R vse funkcije t -ja, je $(S(t) + I(t) + R(t) - 1)' = S' + I' + R'$. Če v prvo in drugo enačbo sistema namesto $R(t)$ zapišemo $1 - S(t) - I(t)$, dobimo naslednji sistem:

$$(3.1) \quad S'(t) = -\beta S(t)I(t),$$

$$(3.2) \quad I'(t) = \beta(S(t) + \delta(1 - S(t) - I(t)))I(t) - \gamma I(t).$$

Zadnja enačba (enačba (2.3) prvotnega sistema) pa je linearna kombinacija (oz. kar seštevek) enačb (3.1) in (3.2).

Na začetku analize izračunamo stacionarne točke, torej pogledamo, kdaj se število dovzetnih in okuženih ne spreminja (kje je $S' = 0, I' = 0$):

- (i) $-\beta SI = 0,$
- (ii) $\beta(S + \delta(1 - S - I))I - \gamma I = 0.$

Če iz druge enačbe izpostavimo okužene, dobimo: $(\beta(S + \delta(1 - S - I)) - \gamma)I = 0$. To enačbo sedaj obravnavamo:

- (1) $I = 0, S$ je karkoli in $R = 1 - S,$
- (2) $\beta(S + \delta(1 - S - I)) - \gamma = 0$
 $S + \delta(1 - S - I) = \frac{\gamma}{\beta}$
 $S + \delta - \delta S - \delta I = \frac{\gamma}{\beta}$
 $S + \delta - \delta S - \frac{\gamma}{\beta} = \delta I$
 $1 - \frac{\gamma}{\delta\beta} = I.$

Dobimo 2 ravnovesni točki:

- (1) stanje brez epidemije:

$$(3.3) \quad S_1 = S, I_1 = 0, R_1 = 1 - S,$$

- (2) endemično ravnovesje - stanje, v katerem je bolezen stalno prisotna (se ustali v populaciji):

$$(3.4) \quad S_2 = 0, I_2 = 1 - \frac{\gamma}{\delta\beta}, R_2 = \frac{\gamma}{\delta\beta}.$$

Nato razvijemo začetni funkciji sistema (3.1) in (3.2) v Taylorjevo vrsto okoli ravnovesne točke in dobljeni sistem lineariziramo, torej upoštevamo le člene 1. stopnje (pri tem uporabimo nove oznake: $F(S, I) = -\beta S(t)I(t)$ in $G(S, I) = \beta(S(t) + \delta(1 - S(t) - I(t)))I(t) - \gamma I(t)$):

- (1) $T_1(S, 0, 1 - S)$
 - (i) $F(S, I) = F(S_1, I_1) + F_S(S_1, I_1)(S - S_1) + F_I(S_1, I_1)(I - I_1) + r$
 $-\beta SI = -\beta S_1 I_1 - \beta I_1(S - S_1) - \beta S_1(I - I_1) + r$
Če upoštevamo, da je $S_1 = S$ (neko znano število), $I_1 = 0$ in $F(S_1, I_1) = 0$, je linearni del enak $\beta S_1 I$.

(ii) $G(S, I) = G(S_1, I_1) + G_S(S_1, I_1)(S - S_1) + G_I(S_1, I_1)(I - I_1) + r =$
 $= \beta((S - S_1) + \delta(1 - S + S_1 - I))I - \gamma I =$
 $= \beta(S - S_1 + \delta - \delta S + \delta S_1 - \delta I)I - \gamma I =$
 $= \beta SI - \beta S_1 I + \beta \delta I - \beta \delta SI - \beta \delta I^2 + \beta \delta S_1 I - \gamma I$
 Če upoštevamo $I_1 = 0$, $S_1 = S$ in $G(S_1, I_1) = 0$, je linearni del enak $-\beta S_1 I + \beta \delta S_1 I - \gamma I$.

(2) $T_2(0, 1 - \frac{\gamma}{\delta\beta}, \frac{\gamma}{\delta\beta})$

(i) $F(S, I) = F(S_2, I_2) + F_S(S_2, I_2)(S - S_2) + F_I(S_2, I_2)(I - I_2) + r$
 $-\beta SI = -\beta S_2 I_2 - \beta I_2(S - S_2) - \beta S_2(I - I_2) + r$

Če upoštevamo, da je $S_2 = 0$, $I_2 = 1 - \frac{\gamma}{\delta\beta}$ in $F(S_2, I_2) = 0$, je linearni del enak $S(\beta - \beta \frac{\gamma}{\delta\beta})$.

(ii) $G(S, I) = G(S_2, I_2) + G_S(S_2, I_2)(S - S_2) + G_I(S_2, I_2)(I - I_2) + r =$
 $= \beta(S + \delta(1 - S - I + 1 - \frac{\gamma}{\delta\beta}))(I - 1 + \frac{\gamma}{\delta\beta}) - \gamma(I - 1 + \frac{\gamma}{\delta\beta}) =$
 $= \beta SI + \beta \delta I - \beta \delta SI - \beta \delta I^2 + \beta \delta I - \beta \delta \frac{\gamma}{\delta\beta} I - \beta S - \beta \delta + \beta \delta S + \beta \delta I -$
 $-\beta \delta + \beta \delta \frac{\gamma}{\delta\beta} + \beta S \frac{\gamma}{\delta\beta} + \beta \delta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \beta \delta S \frac{\gamma}{\delta\beta} - \beta \delta I \frac{\gamma}{\delta\beta} + \beta \delta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \beta \delta ul^2 - \gamma I + \gamma + \gamma \frac{\gamma}{\delta\beta}$
 Če upoštevamo, da je $S_2 = 0$, $I_2 = 1 - \frac{\gamma}{\delta\beta}$ in $G(S_2, I_2) = 0$, je linearni del enak $S(-\beta + \beta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \beta \delta \frac{\gamma}{\delta\beta} + \beta \delta) + I(3\beta\delta - 2\beta\delta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \gamma)$

Sedaj sestavimo matriki linearnih sistemov:

(1)

$$A_1 = \begin{pmatrix} 0 & \beta S_1 \\ 0 & -\beta S_1 + \beta \delta S_1 - \gamma \end{pmatrix},$$

(2)

$$A_2 = \begin{pmatrix} \beta - \beta \frac{\gamma}{\delta\beta} & 0 \\ -\beta + \beta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \beta \delta \frac{\gamma}{\delta\beta} + \beta \delta & 3\beta\delta - 2\beta\delta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \gamma \end{pmatrix}$$

in rešimo karakteristična polinoma za vsako izmed njiju. Ugotovimo:

(1) stanje brez epidemije:

$$\det(A_1 - \lambda I) = (-\lambda)(-\beta S_1 + \beta \delta S_1 - \gamma - \lambda) = 0$$

$$\text{Sledi: } \lambda_1 = 0, \lambda_2 = \beta S(\delta - 1) - \gamma;$$

(2) endemično stanje: dobimo dve različni realni ničli karakterističnega polinoma, ki sta obe pozitivni ali obe negativni:

$$\begin{aligned} \det(A_2 - \lambda I) &= (\beta - \beta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \lambda)(3\beta\delta - 2\beta\delta \frac{\gamma}{\delta\beta} - \gamma - \lambda) = \\ &= (\beta - \frac{\gamma}{\delta} - \lambda)(3\beta\delta - 2\gamma - \gamma - \lambda) = \\ &= (\beta - \frac{\gamma}{\delta} - \lambda)(3\beta\delta - 3\gamma - \lambda) = 0, \end{aligned}$$

$$\text{Sledi: } \lambda_1 = \beta - \frac{\gamma}{\delta}, \lambda_2 = \beta\delta - \gamma;$$

(i) $\lambda_1 > 0 : \beta - \frac{\gamma}{\delta} > 0$

$$\frac{\gamma}{\delta} < \beta$$

$$\gamma < \beta\delta \Rightarrow \lambda_2 > 0$$

(ii) $\lambda_1 < 0 : \beta - \frac{\gamma}{\delta} < 0$

$$\frac{\gamma}{\delta} > \beta$$

$$\gamma > \beta\delta \Rightarrow \lambda_2 < 0$$

Glede na to, kakšni sta ničli po predznaku, imamo ali izvor (obe pozitivni) ali pa ponor (obe negativni). Pri negativno predznačenih ničlah smo na levi strani glede na ordinatno os - bolezen se pojavi, a mine, pri pozitivno

predznačenih pa na desni – pojavi se epidemija, ki v ravnovesju zavzame vrednosti endemičnega ravnovesja. Vidimo, da se sprememba predznačenosti ničel zgodi pri $\gamma = \beta\delta$ oz. $\delta = \frac{\gamma}{\beta}$.

Oglejmo si nekaj vektorskih polj za sistem, ki ga preučujemo, pri določenih parametrih. Z roza barvo so na slikah označene ravnovesne točke. Naj bosta β in γ fiksirana: $\beta = 0.15$, $\gamma = 0.1$. Spreminjamo parameter δ :

- (i) Naj bo $\delta = 0.001$. Zapišimo sistem diferencialnih enačb pri tako določenih parametrih:

$$S'(t) = -0.15S(t)I(t)$$

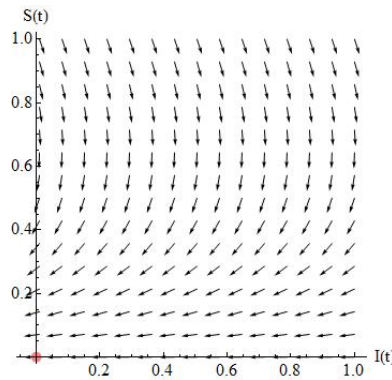
$$I'(t) = 0.15(S(t) + 0.001(1 - S(t) - I(t)))I(t) - 0.1I(t)$$

Izračunajmo še obe ravnovesni točki:

(1) prva ravnovesna točka: $I_1 = 0$, $S_1 = -\frac{0.15 \cdot 0.001}{0.15 - 0.15 \cdot 0.001} = -0.001$;

(2) druga ravnovesna točka: $S_2 = 0$, $I_2 = \frac{-0.15 \cdot 0.001 + 0.1}{-0.15 \cdot 0.001} = -665.667$.

Drugo ravnovesno stanje je stanje brez epidemije, okuženih ni, ostali so ali v množici S ali pa v množici R . Ničli karakterističnega polinoma sta $\lambda_1 = \beta - \frac{\gamma}{\delta} = -99.85$ in $\lambda_2 = \beta\delta - \gamma = -0.09985$. Obe sta negativni, torej določata stabilen voz. Velja pripomniti, da so ravnovesne točke dejansko posejane po celi y-osi, narisana pa je le ena izmed njih.



SLIKA 4. $\delta = 0.001$.

- (ii) Naj bo $\delta = 1/2$. Zapišimo sistem diferencialnih enačb pri tako določenih parametrih:

$$S'(t) = -0.15S(t)I(t)$$

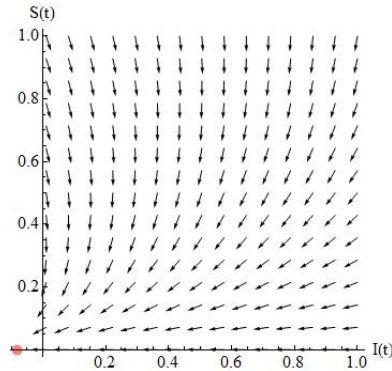
$$I'(t) = 0.15(S(t) + 1/2(1 - S(t) - I(t)))I(t) - 0.1I(t)$$

Podobno kot prej izračunajmo še obe ravnovesni točki:

(1) prva ravnovesna točka: $I_1 = 0$, $S_1 = -\frac{0.15 \cdot \frac{1}{2}}{0.15 - 0.15 \cdot \frac{1}{2}} = -1$;

(2) druga ravnovesna točka: $S_2 = 0$, $I_2 = \frac{-0.15 \cdot \frac{1}{2} + 0.1}{-0.15 \cdot \frac{1}{2}} = -0.33$.

Iz spodnjega grafa je razvidno, da v ravnovesju dovezetnih osebkov več ne bo, prav tako ne okuženih (dejansko je število dovezetnih in okuženih negativno, ampak ker ne moremo imeti negativnih osebkov, to za nas pomeni, da okuženih ni), ostanejo le še osebki iz skupine R . Če pri teh vrednostih parametrov izračunamo ničli karakterističnega polinoma, dobimo dve realni negativni števili, $\lambda_1 = -0.05$ in $\lambda_2 = -0.025$, ki tvorita stabilen voz. V tem primeru smo v ravnovesju na levi strani ordinatne osi. Bolezen se pojavi, vendar mine.



SLIKA 5. $\delta = 1/2$.

(iii) Naj bo $\delta = 2/3$. Zapišimo sistem diferencialnih enačb pri tako določenih parametrih:

$$S'(t) = -0.15S(t)I(t)$$

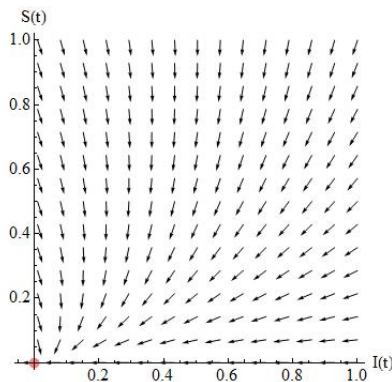
$$I'(t) = 0.15(S(t) + 2/3(1 - S(t) - I(t)))I(t) - 0.1I(t)$$

Izračunajmo še obe ravnovesni točki:

$$(1) \text{ prva ravnovesna točka: } I_1 = 0, S_1 = -\frac{0.15 \cdot \frac{2}{3}}{0.15 - 0.15 \cdot \frac{2}{3}} = -2;$$

$$(2) \text{ druga ravnovesna točka: } S_2 = 0, I_2 = \frac{-0.15 \cdot \frac{2}{3} + 0.1}{-0.15 \cdot \frac{2}{3}} = 0.$$

Pri teh vrednostih parametrov je v ravnovesju število dovzetnih in okuženih enako nič, preostali so tisti, ki so delno imuni. Tudi ničli karakterističnega polinoma sta enaki nič ($\lambda_1 = \lambda_2 = 0$). Gre za mejni primer med možnostjo, da se ustvari stanje epidemije, ki se zgodi in mine (tak primer imamo pod točko (ii)), in možnostjo, da pride do endemičnega ravnovesja (tak primer imamo pod točko (iv)).



SLIKA 6. $\delta = 2/3$.

(iv) Naj bo $\delta = 3/4$. Zapišimo sistem diferencialnih enačb pri tako določenih parametrih:

$$S'(t) = -0.15S(t)I(t)$$

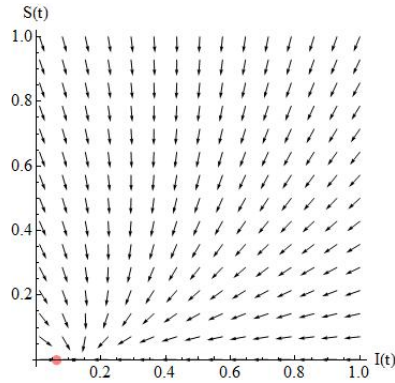
$$I'(t) = 0.15(S(t) + 3/4(1 - S(t) - I(t)))I(t) - 0.1I(t)$$

Izračunajmo še obe ravnovesni točki:

$$(1) \text{ prva ravnovesna točka: } I_1 = 0, S_1 = -\frac{0.15 \cdot \frac{3}{4}}{0.15 - 0.15 \cdot \frac{3}{4}} = -3;$$

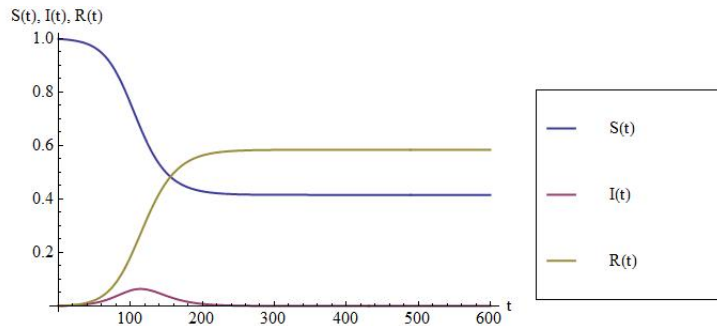
(2) druga ravnovesna točka: $S_2 = 0$, $I_2 = \frac{-0.15 \cdot \frac{3}{4} + 0.1}{-0.15 \cdot \frac{3}{4}} = 0.11$.

Pri takšnih parametrih je iz grafa spet lepo vidno, da imamo nekaj okuženih ves čas ($I = 0.11$), dovzetnih več ni, ostali osebki so v skupini delno imunih. Če izračunamo še ničli karakterističnega polinoma, dobimo dve realni pozitivni ničli ($\lambda_1 = 0.016$, $\lambda_2 = 0.0125$), ki tvorita nestabilen voz. V tem primeru imamo ravnovesje na desni strani ordinatne osi in smo v endemičnem ravnovesju, ker je nekaj okuženih ves čas prisotnih v populaciji.

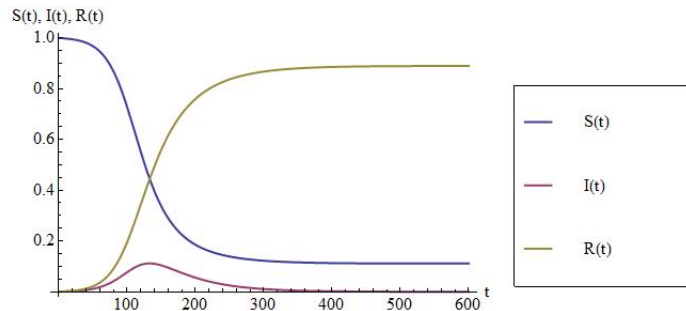


SLIKA 7. $\delta = 0.75$.

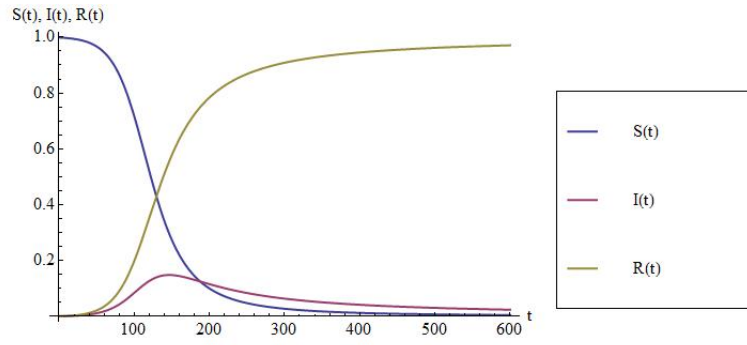
Če zgornje izsledke izrišemo v enotnem grafu, ki združuje grafe funkcij $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, dobimo naslednje slike ($\beta = 0.15$, $\gamma = 0.1$):



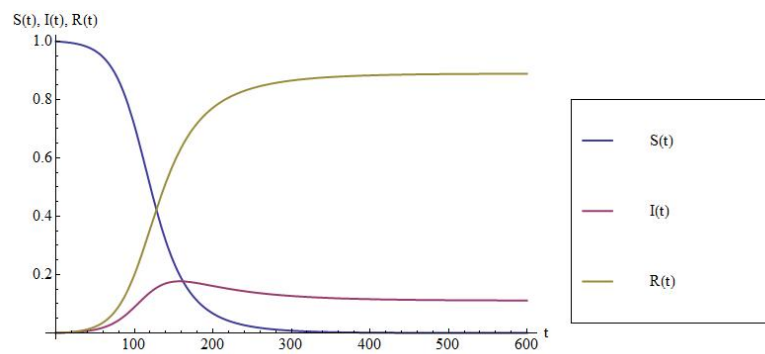
SLIKA 8. $\delta = 0.001$.



SLIKA 9. $\delta = 1/2$.



SLIKA 10. $\delta = 2/3$.



SLIKA 11. $\delta = 3/4$.

4. PRAG PONOVNE OKUŽBE

V epidemiologiji nam pragi pokažejo kritične spremembe v prenosih nalezljivih bolezni. Epidemijski prag (ang.: *epidemic threshold*) nam pove, ali se okužba razširi v popolnoma dovzetni populaciji, torej ali bolezen s primarnimi infekcijami doseže zadosti osebkov, da se razvije v populaciji. Prag ponovne okužbe (ang.: *reinfection threshold*) pa pove, ali se v populaciji, ki je razvila delno imunost na bolezen, le-ta lahko širi "sama od sebe" (torej, da se zaradi nekaj okuženih osebkov stalno inficirajo novi, bolezen je ves čas prisotna). Nad pragom ponovne okužbe je ponovna okužba (torej druga, tretja,... okužba) osnoven način prenosa bolezni, posledično je raven okuženosti višja in cepiva manj učinkovita.

Definirajmo še osnovno število reprodukcije (ang.: *basic reproduction number*) \mathcal{R}_0 , ki v epidemiologiji pomeni povprečno število sekundarnih primerov okužbe, ki jih povzroči en okužen osebek v populaciji brez imunosti, ki ne ukrepa v smeri kontroliranja okužbe. Ta parameter nam lahko pove veliko o dolgoročnem razvoju bolezni in posledično o tem, kakšna stopnja precepljenosti je potrebna, da se bolezen izkorenini. Pri osnovnem SIR modelu (popolna dovzetnost) velja enostavno pravilo: ko je $\mathcal{R}_0 > 1$ (okužen osebek torej v povprečju povzroči več kot eno novo okužbo), lahko bolezen v popolnoma dovzetni populaciji doživi razcvet in število okužb narašča, ko pa je $\mathcal{R}_0 < 1$ (okužen osebek povzroči povprečno manj kot eno novo okužbo), se bolezen ne bo širila. \mathcal{R}_0 nam torej pove, ali je popolnoma dovzetna populacija v nevarnosti pred boleznijo.

Bolezen	\mathcal{R}_0
AIDS	2 - 5
črne koze	3 - 5
ošpice	16 - 18
malarija	> 100

TABELA 1. V tabeli je zapisanih nekaj vrednosti \mathcal{R}_0 za različne bolezni.

Pri opisovanju modela iz drugega poglavja postavimo $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma}$. Iz druge enačbe endemičnega ravnovesja (3.4) izračunamo

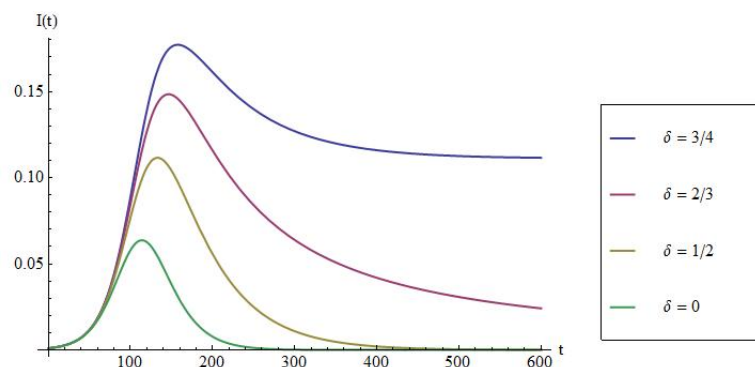
$$I = 1 - \frac{\gamma}{\delta\beta} = \frac{\beta\delta - \gamma}{\delta\beta} > 0,$$

ker se zgodi v endemičnem ravnovesju, ko je stalno prisotnih določeno število okuženih.

Iz tega sledi, da je $\beta\delta - \gamma > 0$, torej je $\frac{\beta}{\gamma} > \frac{1}{\delta}$. Če uporabimo nove oznake, dobimo $\mathcal{R}_0 > \frac{1}{\delta}$.

Velja torej: ko je $\mathcal{R}_0 > \frac{1}{\delta}$ smo v endemičnem ravnovesju, ko je $\mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$ pa ne. Zato lahko količino $\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\delta}$ definiramo kot prag ponovne okužbe, nad katerim bolezen ostane prisotna zaradi ponovnih okužb tudi brez novih dovzetnih osebkov, ki bi jih dobili z rojstvi (ki pa v našem modelu tudi sicer ne nastopajo).

Zanimivo je, kaj se zgodi pod pragom ponovne okužbe (nad pragom se bo očitno razvila bolezen), torej ko je $0 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$. Zgodi se lahko dvoje: če je $\mathcal{R}_0 > 1$, bo prišlo do epidemije (ob predpostavki, da se bo v populaciji pojavilo nekaj okuženih osebkov), ki pa bo sčasoma izzvenela, če pa je $\mathcal{R}_0 < 1$, epidemije ne bo.



SLIKA 12. Graf funkcije okuženih v odvisnosti od časa. Parametra $\beta = 0,15$ in $\gamma = 0,1$ sta fiksna, parameter δ pa se spreminja.

Vse zgornje ugotovitve lahko strnemo v izrek:

Izrek 4.1. Naj bo $0 < \delta < 1$ in naj bodo $S(t), I(t), R(t)$ rešitve enačb (2.1)-(2.3) z začetnimi pogoji $I(0) > 0, S(0) + I(0) + R(0) = 1$. Veljata trditvi:

(i) (Endemično stanje). Če je $\mathcal{R}_0 > \frac{1}{\delta}$, potem

$$(4.1) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t), R(t)) = \left(0, 1 - \frac{1}{\delta \mathcal{R}_0}, \frac{1}{\delta \mathcal{R}_0} \right).$$

(ii) Če je $\mathcal{R}_0 \leq \frac{1}{\delta}$, potem nastopita dva primera:

a) (Stanje epidemije). Če velja

$$(S(0) + \delta R(0)) \mathcal{R}_0 > 1$$

in $I(t)$ monotonoma narašča za $t \in [0, t^*]$, kjer je $t^* > 0$, do največje vrednosti

$$I(t^*) = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} + \left(\frac{1}{\delta} - 1 \right) \left(\frac{\mathcal{R}_0^{-1} - \delta R(0)}{S(0)^\delta} \right)^{\frac{1}{1-\delta}}$$

in potem monotonoma pada do 0 za $t \in [t^*, \infty)$.

b) (Stanje brez epidemije). Če je

$$(S(0) + \delta R(0)) \mathcal{R}_0 \leq 1,$$

$I(t)$ monotonoma pada proti 0.

Ob izreku velja pripomniti dvoje:

- (1) Če ni nihče delno imun na začetku epidemije, torej je $R(0) = 0$, potem se pogoj v točki (ii) poenostavi v $S(0) \mathcal{R}_0 > 1$. Še več, če gre še $I(0) \rightarrow 0$, kar pomeni, da je $S(0) = 1$, dobimo (na začetku poglavja omenjeni) prag $\mathcal{R}_0 > 1$.
- (2) Točka (ii) izreka pove, da je krivulja okuženih enomodalna, torej doseže en sam lokalni maksimum, ki je tudi globalni maksimum. Naš model ne generira "drugega vala" epidemije kljub ponovnim okužbam (kar je očitno tudi iz zgornjega grafa (slika 12)).

Za dokaz izreka 4.1 si najprej oglejmo kratko lemo:

Lema 4.2. Definirajmo $V(S, R) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R \right) \frac{1}{S^\delta}$. Funkcija $V(S(t), R(t))$ je konstanta v času za katerokoli rešitev $(S(t), I(t), R(t))$ enačb (2.1)-(2.3).

Dokaz. Odvajamo $V(S, R)$ in uporabimo enačbi (2.1) in (2.3):

$$\begin{aligned}
(V(S, R))' &= -\delta \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R \right) S^{-\delta-1} S' - S^{-\delta} R' = \\
&= -\delta \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R \right) S^{-\delta-1} S' - S^{-\delta} R' = \\
&= \delta \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R \right) S^{-\delta-1} \beta S I - S^{-\delta} (-\delta \beta R I + \gamma I) = \\
&= \delta \beta S^{-\delta} I \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - \delta \beta S^{-\delta} I R + S^{-\delta} \delta \beta R I - S^{-\delta} \gamma I = \\
&= \beta S^{-\delta} I \frac{1}{\mathcal{R}_0} - \delta \beta S^{-\delta} I R + S^{-\delta} \delta \beta R I - S^{-\delta} \frac{\beta}{\mathcal{R}_0} I = 0.
\end{aligned}$$

□

Pokažimo še, kako pridemo do izraza $V(S, R)$. Če delimo (2.1) z (2.3), dobimo:

$$\begin{aligned}
\frac{1}{S} \frac{dS}{dR} &= \frac{1}{S} \frac{-\beta S I}{-\delta \beta R I + \gamma I} = \\
&= \frac{-\beta}{-\delta \beta R + \gamma} = \\
&= \frac{-\beta}{-\delta \beta R + \frac{\beta}{\mathcal{R}_0}} = \\
&= \frac{1}{\delta R - \frac{1}{\mathcal{R}_0}} = \\
&= \frac{1}{\delta R - \mathcal{R}_0^{-1}}.
\end{aligned}$$

Rešimo diferencialno enačbo $\frac{dS}{S dR} = \frac{1}{\delta R - \mathcal{R}_0^{-1}}$:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{S} &= \frac{dR}{\delta R - \mathcal{R}_0^{-1}} \\
\int \frac{1}{S} dS &= \int \frac{dR}{\delta \left(R - \frac{\mathcal{R}_0^{-1}}{\delta} \right)} \\
\log(S) + c_1 &= \frac{1}{\delta} \log \left(R - \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} \right) + c_2 / \delta \\
\delta \log(S) + C &= \log \left(R - \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} \right) / e \\
S^\delta C &= R - \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta}.
\end{aligned}$$

Zato je $\left(R - \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} \right) \frac{1}{S^\delta} = C$ oziroma $\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R \right) \frac{1}{S^\delta} = C = V(S, R)$.

Ta rezultat bomo uporabili v dokazu izreka.

Dokaz. Najprej opazimo, da iz enačbe (2.1) sledi, da je $S(t)$ padajoča in od spodaj omejena z 0. Torej obstaja limita

$$(4.2) \quad S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t).$$

Po lemi 4.2 je $V(S(t), R(t)) = V(S(0), R(0))$ za vse t , torej

$$\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R(t) \right) \frac{1}{S(t)^\delta} = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R(0) \right) \frac{1}{S(0)^\delta}$$

oz.

$$(4.3) \quad R(t) = \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R(0) \right) \left(\frac{S(t)}{S(0)} \right)^\delta.$$

To skupaj z limito (4.2) pokaže, da obstaja tudi limita $R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t)$.

Ker je $S(t) + I(t) + R(t) = 1$, lahko uporabimo enačbo (4.3) in zapišemo:

$$(4.4) \quad I(t) = 1 - R(t) - S(t) = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} + \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} - R(0) \right) \left(\frac{S(t)}{S(0)} \right)^\delta - S(t).$$

Torej tudi limita $I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t)$ obstaja.

Očitno je $(S(\infty), I(\infty), R(\infty))$ ravnovesna točka sistema enačb (2.1)-(2.3).

- (i) Naj bo $\mathcal{R}_0 > \frac{1}{\delta}$. Pokazali bomo, da je $I(\infty) > 0$, torej da je čez nekaj časa bolezen še vedno prisotna in obstajajo okuženi osebki. Dokaza se lotimo s protislovjem.

Naj bo $I(\infty) = 0$. Uporabimo enačbo (2.2) in računamo:

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} (\log(I(t)))' &= \lim_{t \rightarrow \infty} (\beta(S(t) + \delta R(t)) - \gamma) = \\ &= \beta(S(\infty) + \delta R(\infty) - \mathcal{R}_0^{-1}) > \beta(S(\infty) + \delta R(\infty) - \delta), \end{aligned}$$

ker je $\mathcal{R}_0 > \frac{1}{\delta}$ oz. $\delta > \frac{1}{\mathcal{R}_0}$.

$$\begin{aligned} \beta(S(\infty) + \delta R(\infty) - \delta) &= \beta S(\infty) + \beta \delta (1 - S(\infty)) - \beta \delta = \\ &= \beta S(\infty) + \beta \delta - \beta \delta S(\infty) - \beta \delta = \\ &= \beta(1 - \delta)S(\infty) \geq 0, \end{aligned}$$

ker so vse količine β , $(1 - \delta)$ in $S(\infty)$ pozitivne ali enake 0.

To nam pove, da gre $\log(I(t)) \rightarrow \infty$, ko gre $t \rightarrow \infty$; zato gre tudi $I(t) \rightarrow \infty$, kar nas privede v protislovje. Torej velja, da je $I(\infty) > 0$.

Ker je ravnovesna točka $I^* > 0$ ena sama (glej 3.4), je $(S^*, I^*, R^*) = \left(0, 1 - \frac{1}{\delta \mathcal{R}_0}, \frac{1}{\delta \mathcal{R}_0} \right)$.

- (ii) Naj bo $1 < \mathcal{R}_0 \leq \frac{1}{\delta}$. Pokazali smo že, da $(S(t), I(t), R(t))$ konvergirajo proti ravnovesni točki. Ker je edina ravnovesna točka pri pogoju $1 < \mathcal{R}_0 \leq \frac{1}{\delta}$ pri $I = 0$, mora biti $I(\infty) = 0$.

- a) Naj bo $(S(0) + \delta R(0))\mathcal{R}_0 > 1$. Iz enačbe (2.2) lahko sklepamo, da $I(t)$ raste za zadosti majhne t :

$$I'(0) = \beta(S(0) + \delta R(0))I(0) - \gamma I(0) = \beta(S(0) + \delta R(0) - \mathcal{R}_0^{-1})I(0) > 0.$$

Ker je še $I(\infty) = 0$, ima funkcija $I(t)$ maksimum. Pokazati moramo, da je en sam, torej da je krivulja enomodalna. Tega se lotimo tako, da enačbo (4.4) zapišemo kot $I(t) = f(S(t))$, kjer je

$$f(x) = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} + \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \left(\frac{x}{S(0)} \right)^\delta - x.$$

Funkcija $f(x)$ je konkavna (kar preverimo z izračunanim drugim odvodom, ki mora biti monotonno padajoč):

$$\text{najprej izračunamo prvi odvod: } f'(x) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \delta \frac{1}{(S(0))^\delta} x^{\delta-1} - 1,$$

$$\text{potem izračunamo še drugega: } f''(x) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \delta(\delta-1) \frac{1}{(S(0))^\delta} x^{\delta-2}.$$

Vidimo, da je drugi odvod res negativen, ker je $(\delta-1) < 0$, medtem ko so vsi ostali členi odvoda pozitivni. Ker je funkcija f konkavna, ima en sam maksimum. Maksimalno točko x^* funkcije f lahko eksplicitno zapišemo kot rešitev enačbe $f'(x^*) = 0$:

$$f'(x^*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \frac{1}{(S(0))^\delta} \delta x^{\delta-1} - 1 = 0$$

$$x^{\delta-1} (\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta) \frac{1}{(S(0))^\delta} = 1$$

$$x^{\delta-1} = \frac{(S(0))^\delta}{\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta}$$

$$x^* = \left(\frac{(S(0))^\delta}{\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta} \right)^{\frac{1}{\delta-1}}$$

$$(4.5) \quad \Rightarrow x^* = \left(\frac{\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta}{(S(0))^\delta} \right)^{\frac{1}{1-\delta}}.$$

Torej je maksimalna vrednost $I(t)$ dana z

$$I(t^*) = f(S(t^*)) = f(x^*) =$$

$$= 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} + \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \frac{1}{(S(0))^\delta} \left(\frac{\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta}{(S(0))^\delta} \right)^{\frac{\delta}{1-\delta}} - \left(\frac{\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta}{(S(0))^\delta} \right)^{\frac{1}{1-\delta}} =$$

$$= 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} + \left(\frac{1}{\delta} - 1 \right) \left(\frac{\mathcal{R}_0^{-1} - R(0)\delta}{(S(0))^\delta} \right)^{\frac{1}{1-\delta}}.$$

- b) Naj bo $(S(0) + \delta R(0))\mathcal{R}_0 \leq 1$. To pomeni, da je $S(0) \leq x^*$, x^* dan s (4.5). Ker sta $S(t)$ in f' padajoči funkciji, velja: $f'(S(t)) \geq f'(S(0)) \geq f'(x^*) = 0$, torej $I'(t) = f'(S(t))S'(t) \leq 0$, ker je $S'(t) < 0$ (ker je $S(t) < 0$) za vse $t > 0$. To pomeni, da število okuženih monotonno pada proti 0. □

5. DOGAJANJE POD PRAGOM PONOVDNE OKUŽBE

Kaj se z boleznijo v populaciji dogaja nad pragom ponovne okužbe, je jasno razvidno iz prej navedenih dejstev in grafov: bolezen se v populaciji ustali in obstaja t.i. endemično ravnovesje. V tem razdelku pa bi radi ugotovili, kaj se zgodi z boleznijo pod pragom ponovne okužbe, torej ko je $0 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$. V ta namen definiramo dve količini, ki nam pomagata opisati velikost epidemije:

- A (ang.: *attack rate*) - delež populacije, ki je bil okužen kadarkoli med epidemijo,
- Z (ang.: *final size*) - povprečno število okužb na osebo (število vseh okužb deljeno s celotno populacijo).

Količina A je v našem modelu ((2.1) - (2.3)) dobro definirana, saj vemo, da se bo epidemija pod pragom ponovne okužbe enkrat končala (v ravnovesju je število okuženih enako 0) in bo delež populacije, okužene kadarkoli med epidemijo, lahko izračunati. Pri modelu z rodnostjo in smrtnostjo, ki je opisan z enačbami (2.4) - (2.6), pa A ne more biti natančno definiran, saj zaradi novih dovzetnih osebkov v populaciji (ki jih pridobimo z rojstvi) lahko pride do endemičnega ravnovesja tudi pod pragom ponovne okužbe. Zato A v tem primeru da le dober približek velikosti epidemije, ki nastane, ko se patogen (virus, bakterija...) prvič pojavi v populaciji.

Preprost premislek nam tudi pokaže, da pri SIR modelu (to je pri $\delta = 0$, ko je vsak osebek okužen le enkrat in potem popolnoma imun) velja $A = Z$, saj je delež populacije, ki je bil okužen kadarkoli med epidemijo, enak številu vseh okužb deljenih s številom osebkov v populaciji. Medtem je pri modelu z možnostjo ponovne okužbe $A < Z$.

Za primer vzemimo populacijo devetih osebkov, okužijo se trije. Pri SIR modelu se vsak okužen osebek inficira natanko enkrat, zato je

$$A = \frac{3}{9} \text{ in } Z = \frac{1 + 1 + 1 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0}{9} = \frac{3}{9}.$$

Vidimo, da je res $A = Z$. Pri modelu z možnostjo ponovne okužbe pa recimo, da se prvi okuženi inficira trikrat, drugi okuženi štirikrat in tretji okuženi petkrat. Izračunamo:

$$A = \frac{3}{9} \text{ in } Z = \frac{3 + 4 + 5 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0}{9} = \frac{12}{9}.$$

Res je $A < Z$. Velja še, da je $A < 1$, Z pa je seveda lahko tudi večji kot 1.

Izrek 5.1. *Naj bo $0 < \delta < 1$, $I(0) > 0$ in $1 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$.*

(i) $A \in (0, 1)$ je enolična rešitev enačbe

$$(5.1) \quad 1 - \mathcal{R}_0 \delta A = \left(\frac{1 - R(0) - (1 - \mathcal{R}_0 \delta R(0))A}{S(0)} \right)^\delta.$$

(ii) Z je dan kot

$$(5.2) \quad Z = \frac{1}{\mathcal{R}_0 \delta} \log \left(\frac{1}{1 - \mathcal{R}_0 \delta A} \right).$$

Dokaz. (i) Najprej delež okuženih med epidemijo A razdelimo na 3 dele in zapišemo:

$$(5.3) \quad A = I(0) + A_S + A_R.$$

Pri tem je $I(0)$ delež populacije, ki je bila okužena na začetku epidemije, A_S je delež populacije, katerega osebkki so bili na začetku dovzetni za bolezen in so bili okuženi med epidemijo, in A_R je delež populacije, ki ga sestavljajo osebkki, ki so bili na začetku epidemije delno imuni in so se okužili med epidemijo. Ker je $I(0)$ dan, moramo izračunati A_S in A_R . Opazimo, da je

$$(5.4) \quad A_S = S(0) - S(\infty),$$

kar pomeni, da je delež na začetku dovzetnih in potem okuženih enak razliki med deležem dovzetnih pred epidemijo in deležem dovzetnih po nekem dolgem časovnem obdobju (morda kar na koncu epidemije). Iz enačbe (4.4) dobimo:

$$I(\infty) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \left(\frac{S(\infty)}{S(0)} \right)^\delta + 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - S(\infty).$$

Ker velja predpostavka, da je $1 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$, je po izreku 4.1 $\lim_{t \rightarrow \infty} I(\infty) = 0$, torej lahko zgornjo enačbo zapišemo drugače:

$$(5.5) \quad \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \left(\frac{S(\infty)}{S(0)} \right)^\delta - S(\infty) = \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1.$$

Iz enačb (5.4) in (5.5) dobimo:

$$(5.6) \quad \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \left(\frac{S(0) - A_S}{S(0)} \right)^\delta - (S(0) - A_S) = \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1$$

$$\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta + A_S = S(0) + \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1,$$

in to je enačba za A_S .

Izračunajmo še A_R , ki je delež populacije, ki ga sestavljajo osebkki, ki so delno imuni ob času $t = 0$ in se okužijo med epidemijo. Ta izračun je bolj zapleten od zgornjega izračuna za A_S , saj formule za A_R ne moremo izračunati enostavno kot razliko osebkov v razredu R med časoma $t = 0$ in $t = \infty$, ker se razred R med epidemijo polni z osebkki, ki ozdravijo. Za izračun A_R označimo z $R_0(t)$ delež populacije, ki ga sestavljajo tisti osebkki, ki so delno imuni ob času $t = 0$ in ostanejo delno imuni ob časa t . Ti osebkki se lahko okužijo s stopnjo okužbe $\delta\beta I(t)$, zato gibanje okuženosti tega dela populacije opisuje spodnja diferencialna enačba:

$$(5.7) \quad R_0' = -\delta\beta I(t)R_0$$

pri začetnem pogoju $R_0(0) = R(0)$.

Sedaj pa velja:

$$A_R = R(0) - R_0(\infty).$$

Rešimo enačbo (5.7) in dobimo:

$$\begin{aligned}
 \frac{dR_0}{dt} &= -\delta\beta I(t)R_0 \\
 \frac{dR_0}{R_0} &= -\delta\beta I dt \\
 \int \frac{1}{R_0} dR_0 &= \int -\delta\beta I dt \\
 \int \frac{1}{R_0} dR_0 &= -\delta\beta \int I dt \\
 \log(R_0) &= -\delta\beta \int_0^t I(s) ds + C/e \\
 R_0(t) &= e^{-\delta\beta \int_0^t I(s) ds} D \\
 R_0(t) &= R(0)e^{-\delta\beta \int_0^t I(s) ds}.
 \end{aligned}$$

Pošljimo še $t \rightarrow \infty$:

$$(5.8) \quad R_0(\infty) = R(0)e^{-\delta\beta \int_0^\infty I(t) dt}.$$

Uporabimo enačbo (2.1), da dobimo

$$\log(S(\infty)) - \log(S(0)) = \int_0^\infty \frac{S(t)'}{S(t)} dt = -\beta \int_0^\infty I(t) dt$$

in skupaj s (5.4) dobimo:

$$(5.9) \quad \int_0^\infty I(t) dt = \frac{1}{\beta} (\log(S(0)) - \log(S(\infty))) = \frac{1}{\beta} \log\left(\frac{S(0)}{S(0) - A_S}\right).$$

Vstavimo še (5.9) v (5.8):

$$\begin{aligned}
 R_0(\infty) &= R(0)e^{-\beta\delta\frac{1}{\beta} \log\left(\frac{S(0)}{S(0)-A_S}\right)} = \\
 &= R(0)e^{-\delta \log\left(\frac{S(0)}{S(0)-A_S}\right)} = \\
 &= R(0)e^{-\delta(\log(S(0)) - \ln(S(0)-A_S))} = \\
 &= R(0)e^{\delta(\log(S(0)-A_S) - \ln(S(0)))} = \\
 &= R(0)e^{\log\left(\frac{S(0)-A_S}{S(0)}\right)^\delta} = \\
 &= R(0) \left(1 - \frac{A_S}{S(0)}\right)^\delta.
 \end{aligned}$$

Tako dobimo enačbo za A_R :

$$\begin{aligned}
 A_R &= R(0) - R_0(\infty) = \\
 &= R(0) - R(0) \left(1 - \frac{A_S}{S(0)}\right)^\delta \\
 (5.10) \quad &= R(0) \left(1 - \left(1 - \frac{A_S}{S(0)}\right)^\delta\right).
 \end{aligned}$$

Opazimo, da lahko (5.6) zapišemo še drugače:

$$\begin{aligned}
& \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0) \right) \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta + A_S = S(0) + \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1 \\
& \left(\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{\mathcal{R}_0\delta} \right) \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = S(0) - A_S + \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1 \\
& \left(\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{\mathcal{R}_0\delta} \right) \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{(S(0) - A_S - 1)\mathcal{R}_0\delta + 1}{\mathcal{R}_0\delta} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{\frac{(S(0) - A_S - 1)\mathcal{R}_0\delta + 1}{\mathcal{R}_0\delta}}{\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{\mathcal{R}_0\delta}} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{(S(0) - A_S - 1)\mathcal{R}_0\delta + 1}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{-(1 - S(0) + A_S)\mathcal{R}_0\delta + 1}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{-(I(0) + A_S + R(0))\mathcal{R}_0\delta + 1}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{1 - (I(0) + A_S)\mathcal{R}_0\delta - R(0)\mathcal{R}_0\delta}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{(1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta) - \mathcal{R}_0\delta(I(0) + A_S)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \\
& \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta = \frac{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} - \mathcal{R}_0\delta \frac{I(0) + A_S}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)},
\end{aligned}$$

zato je

$$\mathcal{R}_0\delta \frac{I(0) + A_S}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} = 1 - \left(1 - \frac{A_S}{S(0)} \right)^\delta.$$

Iz tega sledi tudi poenostavljen zapis enačbe (5.10):

$$A_R = \mathcal{R}_0\delta R(0) \frac{I(0) + A_S}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}.$$

Če se vrnemo na osnovno enačbo dokaza (5.3), vidimo, da lahko zgoraj dobljene rezultate vstavimo:

$$\begin{aligned}
(5.11) \quad A &= I(0) + A_S + \mathcal{R}_0\delta R(0) \frac{I(0) + A_S}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} = \\
&= \frac{(I(0) + A_S)(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + \mathcal{R}_0\delta R(0)(I(0) + A_S)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} = \\
&= \frac{A_S + I(0)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}.
\end{aligned}$$

Če iz enačbe (5.11) izrazimo A_S (ki je odvisen od A), dobimo:

$$(5.12) \quad A_S = A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) - I(0).$$

Označimo:

$$\left(1 - \frac{A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) - I(0)}{S(0)}\right)^\delta = \left(\frac{S(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + I(0)}{S(0)}\right)^\delta = B,$$

kar nam bo pomagalo pri zapisu enačbe za A. To dobimo tako, da enačbo (5.12) vstavimo v (5.6):

$$\begin{aligned} \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - R(0)\right) B + A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) - I(0) &= S(0) + \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1 \\ B \frac{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta}{\mathcal{R}_0\delta} &= S(0) - A + A\mathcal{R}_0\delta R(0) + I(0) + \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} - 1 \\ B \frac{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta}{\mathcal{R}_0\delta} &= \frac{(S(0) + I(0))\mathcal{R}_0\delta - A\mathcal{R}_0\delta + A(\mathcal{R}_0\delta)^2 R(0) - \mathcal{R}_0\delta + 1}{\mathcal{R}_0\delta} \\ B \frac{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta}{\mathcal{R}_0\delta} &= \frac{(1 - R(0))\mathcal{R}_0\delta - A\mathcal{R}_0\delta + A(\mathcal{R}_0\delta)^2 R(0) - \mathcal{R}_0\delta + 1}{\mathcal{R}_0\delta} \\ B &= \frac{\mathcal{R}_0\delta - \mathcal{R}_0\delta R(0) - A\mathcal{R}_0\delta + A(\mathcal{R}_0\delta)^2 R(0) - \mathcal{R}_0\delta + 1}{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta} \\ B &= \frac{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta}{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta} + \frac{-A\mathcal{R}_0\delta + A(\mathcal{R}_0\delta)^2 R(0)}{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta} \\ B &= 1 - \frac{A\mathcal{R}_0\delta(1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta)}{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta} \\ \left(\frac{S(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + I(0)}{S(0)}\right)^\delta &= 1 - A\mathcal{R}_0\delta. \end{aligned}$$

In ob upoštevanju $S(0) + I(0) = 1 - R(0)$, dobimo enačbo iz izreka:

$$\left(\frac{1 - R(0) - (1 - \mathcal{R}_0\delta R(0))A}{S(0)}\right)^\delta = 1 - A\mathcal{R}_0\delta.$$

Pokazati moramo še, da je $A \in (0, 1)$ enolična rešitev enačbe (5.1). Zapišemo

$$g(A) = \left(\frac{S(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + I(0)}{S(0)}\right)^\delta + A\mathcal{R}_0\delta - 1.$$

Tako je g dobro definiran za

$$(5.13) \quad A \leq \frac{1 - R(0)}{1 - R(0)\mathcal{R}_0\delta}.$$

Sedaj je potrebno pokazati, da ima funkcija g enolično pozitivno ničlo. Torej

$$\begin{aligned} g(0) &= \left(\frac{1 - R(0)}{S(0)}\right)^\delta - 1 = \\ &= \left(\frac{S(0) + I(0)}{S(0)}\right)^\delta - 1 = \\ (5.14) \quad &= \left(1 + \frac{I(0)}{S(0)}\right)^\delta - 1 > 0, \end{aligned}$$

ker je izraz v oklepaju večji od 1, in z uporabo predpostavke $1 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$ dobimo:

$$\begin{aligned} & g\left(\frac{1-R(0)}{1-R(0)\mathcal{R}_0\delta}\right) = \\ & = \left(\frac{S(0) - \frac{1-R(0)}{1-R(0)\mathcal{R}_0\delta}(1-R(0)\mathcal{R}_0\delta) + I(0)}{S(0)}\right)^\delta + \mathcal{R}_0\delta \frac{1-R(0)}{1-R(0)\mathcal{R}_0\delta} - 1 = \\ & = \frac{S(0) - 1 + R(0) + I(0)}{S(0)} + \frac{\mathcal{R}_0\delta - \mathcal{R}_0\delta R(0) - 1 + \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1-R(0)\mathcal{R}_0\delta} = \\ & = \frac{\mathcal{R}_0\delta - 1}{1-R(0)\mathcal{R}_0\delta} < 0. \end{aligned}$$

Zgornje in izrek o srednji vrednosti pokažeta, da ima g pozitivno ničlo (kar smo že vedeli od prej, ko smo pokazali, da je A rešitev). Pri dokazovanju, da je ta pozitivna ničla funkcije g tudi enolična, najprej opazimo, da velja

$$\lim_{A \rightarrow -\infty} g(A) = -\infty$$

(ker je $\delta < 1$), kar skupaj z enačbo (5.14) nakazuje, da ima g negativno ničlo.

Pokažemo lahko tudi, da je g konkavna funkcija (izračunamo drugi odvod, ki mora biti monotonno padajoč):

$$\begin{aligned} g'(A) &= \delta \left(\frac{S(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + I(0)}{S(0)}\right)^{\delta-1} \left(-\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{S(0)}\right) + \mathcal{R}_0\delta \\ g''(A) &= \delta(\delta - 1) \left(\frac{S(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + I(0)}{S(0)}\right)^{\delta-2} \left(-\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{S(0)}\right)^2 < 0, \end{aligned}$$

ker je člen $(\delta - 1) < 0$, vsi ostali členi drugega odvoda pa so pozitivni.

Zaradi konkavnosti ima g največ dve ničli, in ker smo dokazali obstoj pozitivne in negativne ničle, vidimo, da je pozitivna ničla enolična.

- (ii) Delež populacije, ki se okuži v nekem majhnem časovnem intervalu $[t, t+dt]$, je $\beta(S(t) + \delta R(t))I(t)dt$, tako da je kvocient števila infekcij in celotne populacije enak. Zapišemo

$$Z = \beta \int_0^\infty (S(t) + \delta R(t))I(t)dt.$$

Če uporabimo (2.2), ugotovimo, da velja tudi

$$(5.15) \quad Z = \gamma \int_0^\infty I(t)dt,$$

tako da iz enačb (5.9) in (5.15) dobimo

$$(5.16) \quad Z = \frac{\gamma}{\beta} \log\left(\frac{S(0)}{S(0) - A_S}\right) = \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log\left(\frac{S(0)}{S(0) - A_S}\right).$$

Če še vstavimo enačbo (5.12) v (5.16):

$$\begin{aligned} (5.17) \quad Z &= \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log\left(\frac{S(0)}{S(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)) + I(0)}\right) = \\ &= \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log\left(\frac{S(0)}{1 - R(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0))}\right). \end{aligned}$$

Če enačbo (5.1) malo obrnemo, dobimo

$$\frac{S(0)}{1 - R(0) - A(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0))} = (1 - \mathcal{R}_0\delta A)^{-\frac{1}{\delta}}.$$

In končno lahko s pomočjo te zgornje enačbe in enačbe (5.17) zapišemo enačbo (5.2):

$$\begin{aligned} Z &= \frac{1}{\mathcal{R}_0} \log \left((1 - \mathcal{R}_0\delta A)^{-\frac{1}{\delta}} \right) = \\ &= \frac{1}{\mathcal{R}_0} \frac{1}{\delta} \log \left((1 - \mathcal{R}_0\delta A)^{-1} \right) = \\ &= \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} \log \left(\frac{1}{1 - \mathcal{R}_0\delta A} \right). \end{aligned}$$

□

Sedaj si lahko ogledamo nekaj posebnih primerov, pri katerih se enačba (5.1) poenostavi. Prva zanimiva stvar se zgodi, če vzamemo zelo majhen delež začetnih okuženih osebkov. Če gre torej v limiti $I(0) \rightarrow 0$, lahko zapišemo, da je $I(0) = 0$ in zato je tudi $R(0) = 1 - S(0)$. Zadnje nam da poenostavljeno enačbo za A in sicer:

$$(5.18) \quad 1 - \mathcal{R}_0\delta A = \left(1 - \frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)} A \right)^\delta.$$

Ta enačba ima očitno vedno rešitev $A = 0$, ampak nas zanimajo pozitivne rešitve. Pokazali bomo, da pod določenimi pogoji obstaja neničelna rešitev. Enačbo za vrednost A pa lahko še dodatno poenostavimo: če imamo na začetku epidemije popolnoma dovzetno populacijo ($S(0) = 1$) in je začetno število okuženih infitezimalno, je $R(0) = 0$ in lahko (5.18) oklestimo na

$$A = \frac{1}{\mathcal{R}_0\delta} (1 - (1 - A)^\delta).$$

Trditev 5.2. *Naj velja $1 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$ in $I(0) = 0$. Potem ima (5.18) rešitev $A \in (0, 1)$ tedaj in le tedaj, ko je $(S(0) + \delta R(0))\mathcal{R}_0 > 1$ in ta rešitev je enolična.*

Dokaz. Postavimo funkcijo $h(A) = \left(1 - \frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)} A \right)^\delta + \mathcal{R}_0\delta A - 1$, ki je definirana za A in zadošča (5.13). Ko je $h(0) = 0$ in velja $1 < \mathcal{R}_0 < \frac{1}{\delta}$, dobimo:

$$\begin{aligned} &h \left(\frac{1 - R(0)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \right) = \\ &= \left(1 - \frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)} \frac{1 - R(0)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} \right)^\delta + \mathcal{R}_0\delta \frac{1 - R(0)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} - 1 = \\ (5.19) \quad &= \frac{\mathcal{R}_0\delta - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)} - 1 < 0. \end{aligned}$$

Izračunajmo še odvod:

$$h'(A) = \delta \left(1 - \frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)} A \right)^{\delta-1} \left(-\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)} \right) + \mathcal{R}_0\delta.$$

Če uporabimo predpostavko $I(0) = 0$, je

$$\begin{aligned}
h'(0) &= \mathcal{R}_0\delta - \delta \frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)} = \\
&= \frac{\mathcal{R}_0\delta(1 - R(0)) - \delta(1 - \mathcal{R}_0\delta R(0))}{1 - R(0)} = \\
&= \frac{\mathcal{R}_0\delta S(0) - \delta + \delta^2\mathcal{R}_0R(0)}{S(0)} = \\
&= \delta \frac{(S(0) - \delta R(0))\mathcal{R}_0 - 1}{S(0)}.
\end{aligned}$$

Vidimo, da če je $(S(0) - \delta R(0))\mathcal{R}_0 > 1$, je $h'(0) > 0$ in je $h(A)$ pozitivna funkcija za neke dovolj majhne $A > 0$. Zato lahko s pomočjo dejstva (5.19) zaključimo, da ima h pozitivno ničlo. Prav tako je h konkavna funkcija, kar pokažemo z izračunanim drugim odvodom, ki mora biti strogo padajoč:

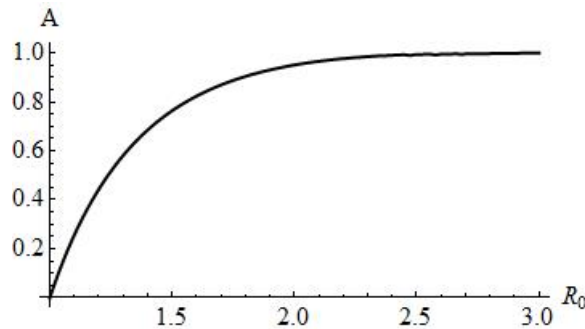
$$h''(A) = \delta(\delta - 1) \left(1 - \frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)}A\right)^{\delta-2} \left(-\frac{1 - \mathcal{R}_0\delta R(0)}{1 - R(0)}\right)^2 < 0,$$

ker je člen $(\delta - 1)$ negativen.

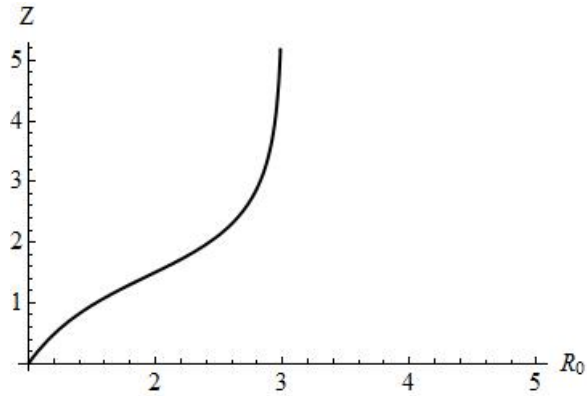
Funkcija h ima lahko največ 2 ničli (zaradi konkavnosti), in ker je $A = 0$ ena od njih, je netrivialna ničla, ki smo jo našli, ena sama.

Če pa je $(S(0) - \delta R(0))\mathcal{R}_0 \leq 1$, je $h'(0) \leq 0$ in ker je h konkavna, je $h'(A) < 0$. Za vse $A > 0$, ki izpolnjujejo pogoj (5.13), je h padajoča funkcija in ker je $h(0) = 0$, pozitivna ničla ne obstaja. □

Če narišemo količini A in Z kot funkciji δ (vemo, da je $\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\delta}$) za $S(0) = 1$ in $I(0) \rightarrow 0$, $\delta = \frac{1}{3}$ in za risanje uporabimo enačbi (5.18) in (5.2), dobimo naslednja grafa:



SLIKA 13. Graf spremenljivke A v odvisnosti od \mathcal{R}_0 pri $S(0) = 1$, $I(0) = 0$ in $\delta = \frac{1}{3}$.



SLIKA 14. Graf spremenljivke Z v odvisnosti od \mathcal{R}_0 pri $S(0) = 1$, $I(0) = 0$ in $\delta = \frac{1}{3}$.

Vidimo, da je na pragu ponovne okužbe, ko je $\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\delta} = 3$, rešitev enačbe (5.1) $A = 1$, kar lahko razberemo tudi z grafa. Iz enačbe (5.2) pa sledi, da je pri $A = 1$ $Z = +\infty$. Ko se \mathcal{R}_0 približuje pragu ponovne okužbe, se A približuje vrednosti 1, Z pa $+\infty$. To se sklada z zgornjimi razlagami, da se nad pragom ponovne okužbe ustvari endemično stanje, v katerem se vsak osebek ponovno okuži neskončnokrat (saj se bolezen obdrži za vedno) in dobimo $A = 1$ in $Z = +\infty$.

6. ŠTETJE PONOVIH OKUŽB

V prejšnjem poglavju smo se ukvarjali s številoma A in Z po koncu epidemije. Oglejmo si še, kaj se dogaja med epidemijo s številom okuženih. Zanima nas torej, koliko osebkov je v nekem trenutku poteka epidemije t okuženih enkrat, dvakrat, trikrat, ... in kaj se dogaja s številom okuženih po koncu epidemije oziroma kakšen delež populacije je bil okužen enkrat, kakšen dvakrat, ...

Definiramo nove količine:

- $I_n(t)$ za $(n = 1, 2, \dots)$ je delež okuženih n -tič,
- $R_n(t)$ za $(n = 1, 2, \dots)$ je delež ozdravljenih (in posledično delno imunih), ki so bili okuženi n -krat v preteklosti,
- $R_0(t)$ je delež populacije, ki je bila delno imuna na začetku epidemije ($t = 0$) in še ni bila okužena.

In zapišemo še en sistem diferencialnih enačb:

$$(6.1) \quad I_1' = \beta(S + \delta R_0)I - \gamma I_1,$$

$$(6.2) \quad I_n' = \delta\beta R_{n-1}I - \gamma I_n, n \geq 2,$$

$$(6.3) \quad R_0' = -\delta\beta R_0I,$$

$$(6.4) \quad R_n' = -\delta\beta R_nI + \gamma I_n, n \geq 1.$$

Ta sistem opisuje naslednje spremembe:

- enačba (6.1) opisuje skupino I_1 , to so osebk, ki so okuženi enkrat; v to skupino pridejo tisti, ki se okužijo iz skupine S , tisti, ki se okužijo iz skupine delno imunih nikoli prej okuženih osebkov, izločimo pa tiste izmed prvič okuženih, ki so ozdraveli,
- enačba (6.2) opisuje skupino n -tič okuženih I_n : v to skupino pridejo tisti delno imuni, ki so bili že $(n - 1)$ -krat okuženi, pa so se spet okužili, izločimo pa osebk, ki so preboleli svojo n -to infekcijo,
- enačba (6.3) opisuje skupino osebkov, ki so bili delno imuni ma začetku epidemije (R_0): iz te skupine izločamo tiste, ki se okužijo, novi osebk pa v to skupino ne pridejo,
- enačba (6.4) opisuje skupino osebkov, ki so preboleli svojo n -to okužbo (R_n): iz te skupine izločimo tiste delno imune, ki so zboleli $(n + 1)$ -krat in vključimo osebk, ki so preboleli svojo n -to okužbo.

Začetni pogoji za I_n in R_n so

$$(6.5) \quad I_1(0) = I(0), I_n(0) = 0, n \geq 2,$$

$$(6.6) \quad R_0(0) = R(0), R_n(0) = 0, n \geq 1.$$

Radi bi pokazali, da velja

$$i) \hat{I}(t) = \sum_{n=1}^{\infty} I_n(t),$$

$$\text{ii) } \widehat{R}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} R_n(t).$$

Za to uporabimo enačbe (6.1)-(6.4) in računamo:

(i)

$$\begin{aligned} \widehat{I}' &= \left(\sum_{n=1}^{\infty} I_n(t) \right)' = \\ &= \sum_{n=1}^{\infty} I_n'(t) = \\ &= I_1' + \sum_{n=2}^{\infty} I_n'(t) = \\ &= \beta(S + \delta\mathcal{R}_0)I - \gamma I_1 + \sum_{n=2}^{\infty} (\delta\beta R_{n-1}I - \gamma I_n) = \\ &= \beta(S + \delta\mathcal{R}_0)I - \gamma I_1 + \delta\beta R_1 I - \gamma I_2 + \delta\beta R_2 I - \gamma I_3 + \dots = \\ &= \beta S I + \beta \delta I (R_0 + R_1 + R_2 + \dots) - \gamma (I_1 + I_2 + I_3 + \dots) = \\ &= \beta S I + \beta \delta I \sum_{n=0}^{\infty} R_n(t) - \gamma \sum_{n=1}^{\infty} I_n(t) = \\ &= \beta S I + \beta \delta I \widehat{R} - \gamma \widehat{I} = \\ &= \beta I (S + \delta \widehat{R}) - \gamma \widehat{I}, \end{aligned}$$

(ii)

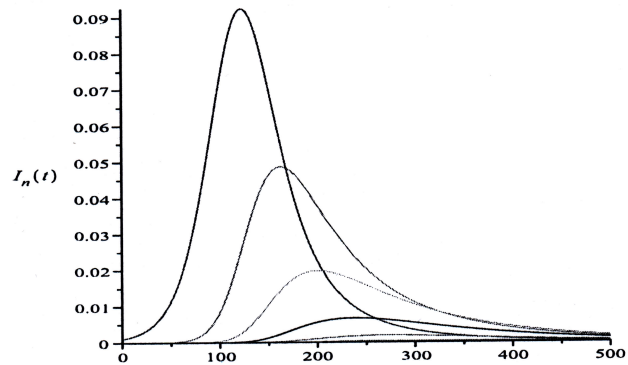
$$\begin{aligned} \widehat{R}' &= \left(\sum_{n=0}^{\infty} R_n(t) \right)' = \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} R_n'(t) = \\ &= R_0' - \sum_{n=1}^{\infty} R_n'(t) - \delta\beta R_0 I + \sum_{n=1}^{\infty} (-\delta\beta R_n I + \gamma I_n) = \\ &= -\delta\beta R_0 I + (-\delta\beta R_1 I + \gamma I_1) + (-\delta\beta R_2 I + \gamma I_2) + \dots = \\ &= -\delta\beta I (R_0 + R_1 + R_2 + \dots) + \gamma (I_1 + I_2 + I_3 + \dots) = \\ &= -\delta\beta I \widehat{R} + \gamma \widehat{I}. \end{aligned}$$

Prilagodijo se tudi začetni pogoji: iz (6.5) in (6.6) sledi $\widehat{I}(0) = I(0)$ in $\widehat{R}(0) = R(0)$. Tako vidimo, da \widehat{I} in \widehat{R} rešita enačbi (2.1) in (2.3) z enakimi začetnimi pogoji kot I in R , zaradi enoličnosti rešitve pa lahko zaključimo, da velja $\widehat{I}(t) = I(t)$ in $\widehat{R}(t) = R(t)$. Pokazali smo torej:

$$I(t) = \sum_{n=1}^{\infty} I_n(t), R(t) = \sum_{n=0}^{\infty} R_n(t).$$

Skupina enačb (6.1)-(6.4) je neskončen sistem linearnih enačb s koeficientoma S in I , ki sta odvisna od t dana kot rešitev enačb (2.1)-(2.3) z začetnima pogojsma $S(0)$, $I(0)$.

Na spodnji sliki si lahko ogledamo krivulje $I_n(t)$ za $n = 1, 2, 3, \dots, 20$. Vrednosti dobimo kot numerično izračunane rešitve dveh sistemov enačb hkrati: (2.1) - (2.3) in (6.1) - (6.4). Vidimo, da so vrednosti le za prvih nekaj n -jev zadosti velike, da jih opazimo na grafu. Epidemija je očitno zgrajena iz več "malih epidemij" (prvič okuženi: $n = 1$, drugič okuženi: $n = 2, \dots$), zato imamo več valov epidemije in več vrhov. Vsak val ima vrh malo za prejšnjim. Čeprav je lahko seštevek več krivulj z vrhovi na različnih pozicijah v grafu ena krivulja z več vrhovi, se to v našem modelu ne zgodi, ker, kot smo dokazali v 4. poglavju, ima krivulja $I(t)$ enoličen vrh in bolezen, ki jo opiše naš model, ne izzove drugega vala epidemije.



SLIKA 15. Krivulje $I_n(t)$ za $n = 1, 2, 3, \dots, 20$.

7. CEPLJENJE

Matematični modeli, ki opisujejo obnašanje bolezni v populaciji, so že nekaj let eden glavnih pripomočkov, ki usmerjajo javnozdravstvene načrte zdravljenja in izkoreninjanja teh bolezni z namenom preprečevanja epidemij. Rezultate modelov uporabljajo v prvi vrsti snovalci programov cepljenj, ki ugotavljajo, kakšna je potrebna precepljenost populacije, torej kakšen odstotek populacije mora biti cepljen, da se bolezen ne razširja in ne pride do epidemije. Z množičnim cepljenjem smo tako v prejšnjem stoletju uspešno zatrli nalezljive otroške bolezni kot so davica, oslovski kašelj, otroška paraliza in ošpice, ki lahko povzročijo invalidnost ali celo smrt. Kot smo zapisali v drugem poglavju naloge, so to bolezni, ki jih opiše t.i. SIR model. Pri teh boleznih smo po prvi okužbi in ozdravitvi popolnoma imuni – gre torej za bolezni, ki jih je bilo z učinkovitim cepivom dokaj enostavno ustaviti: cepivo je poskrbelo za majhno okužbo in posledično zadostno tvorbo protiteles v telesu posameznika, da smo se bolezni lahko ubranili. Za uspešno imunizacijo družbe pa je pomembna tudi zadostna precepljenost – tako s cepljenjem zaščitimo posameznika, hkrati pa še tiste, ki se jih iz različnih razlogov ne sme cepiti. Znano je, da je za ohranitev imunosti proti mumpsu, ošpicam in rdečkam potrebna 92% precepljenost (v Sloveniji je bila precepljenost med leti 2003-2010 okoli 95 odstotna).

Pri modelu epidemij, pri katerih se razvije delna imunost, je pri učinkovitosti cepiva odločilen prag ponovne okužbe. Pod pragom ponovne okužbe prevladujejo primarne okužbe (torej, da so še ne okuženi dovzetni osebki enkrat okuženi), ponovnih okužb pa je malo, zato lahko dinamiko prenosa bolezni opišemo s SIR modelom. Stopnja okuženosti je torej nizka in cepljenje je učinkovito. Nad pragom ponovne okužbe pa prevladujejo ponovne okužbe, prenos bolezni opišemo s SIS modelom. V takih populacijah je bolezen endemična in zato je cepljenje manj učinkovito. A cepiva tudi v tem primeru do določene mere pripomorejo k zatiranju epidemij, saj vzbudijo boljšo zaščito od naravne imunosti in dvignejo prag ponovne okužbe.

V grobem lahko tako cepiva razdelimo v 2 skupini: taka, ki izzovejo zaščito, ki je enaka zaščiti, ki bi jo pridobili z naravno okužbo, in taka, ki izzovejo boljšo zaščito. Cepivo iz prve skupine je učinkovito pri primarni infekciji in ne deluje pri ponovnih infekcijah. Deluje tako, da osebke iz skupine dovzetnih (S) prestavi direktno v skupino imunih (R) in na ta način zmanjšuje število osebkov v skupini S, ne da bi povečevalo število osebkov v skupini okuženih in ustvarjalo ponovne okužbe. S takšnim cepivom (ki deluje le pod pragom ponovne okužbe) je možno masovno cepljenje in posledično izkoreninjanje določenih bolezni (to so zgoraj opisane otroške bolezni). Cepiva iz druge skupine nam pomagajo pri boleznih, pri katerih osebki po prvi okužbi ne dosežejo popolne imunosti. Ker izzovejo boljšo zaščito kot bi jo naravna okužba, lahko dvignejo prag ponovne okužbe. Zato je eden glavnih izzivov razvijalcev takšnih cepiv povečati naravno imunost in s tem pridobiti sposobnost manipuliranja s pragom ponovne okužbe. To je dobra novice predvsem za regije, ki so močnejše izpostavljene boleznim zaradi slabših zdravstvenih in življenjskih razmer. Absolutno pa to ne more biti edini korak proti zatiranju bolezni v teh regijah: z boljšo higieno in manjšo gostoto poselitve vasi in mest lahko zmanjšamo prenos okužbe z bolnih na zdrave. Tako skupaj s cepivom zmanjšamo osnovno število reprodukcije in če le-ta pade pod prag ponovne okužbe, se razširjenost okužb zmanjša in bolezen počasi obvladujemo.

8. ZAKLJUČEK

Bolezni in epidemij zaradi mnogih dejavnikov verjetno ne bomo nikoli sposobni popolnoma nadzorovati, smo pa v nalogi pokazali, da nam matematični modeli lahko osvetlijo mehanizme in razsežnosti prenosa okužb. Seveda je v boju proti epidemijam najpomembnejše cepivo, a vedeti kdaj in koliko osebkov cepiti je prav tako koristno. S tem povečamo učinkovitost preventive in znižamo stroške zdravljenja. Modeli razvoja epidemij so tako hkrati teoretično zanimivi in pomembni v praksi, čeprav z njimi dejansko ne moremo raziskovati novih bolezni, za katere še ne obstaja dovolj podatkov in statističnih izsledkov. Lahko pa dobro raziščemo razvoj, potek, infekcijsko dinamiko in razsežnosti preteklih epidemij s ciljem, da se le-te v takem obsegu ne pojavijo več.

LITERATURA

- [1] G. Katriel, *Epidemics with partial immunity to reinfection*, Mathematical biosciences (2010) doi:10.1016/j.mbs.2010.09.003
- [2] M. G. M. Gomes, L. J. White, G. F. Medley, *Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection: epidemiological perspectives*, Journal of theoretical biology **228** (2004) 539-549
- [3] M. G. M. Gomes, L. J. White, G. F. Medley, *The reinfection threshold*, Journal of theoretical biology **236** (2005) 111-113
- [4] M. Macedoni - Lukšič, *Cepljenje, slaba znanost in javni interes*, Sobotna priloga (2011) 12
- [5] M. Keeling, *The mathematics of diseases*, [ogled 14. 3. 2011], dostopno na <http://plus.maths.org/content/mathematics-diseases>.
- [6] *Basic reproduction number*, [ogled 15. 12. 2010], dostopno na http://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number.