

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO IN FIZIKO  
Finančna matematika – 1. stopnja

Milica Krković  
**Matematično modeliranje nalezljivih bolezni**

Delo diplomskega seminarja

Mentor: prof. dr. Jasna Prezelj Perman

Ljubljana, 2014

Podpisana Milica Krković izjavljam:

- da sem delo diplomskega seminarja z naslovom *Matematično modeliranje nalezljivih bolezni* izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Jasne Prezelj Perman in
- da Fakulteti za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani dovoljujem objavo elektronske oblike svojega dela na spletnih straneh.

Ljubljana, 12.9.2014

Podpis: .....

## KAZALO

1. Uvod	6
2. Matematično modeliranje problema	7
2.1. Statični model	7
2.2. Dinamični model	7
3. Modeliranje gripe s statičnim modelom	15
3.1. Statični model brez cepljenja	15
3.2. Statični model s cepljenjem	15
4. Modeliranje gripe z dinamičnim modelom	16
4.1. SIR model brez cepljenja	16
4.2. SIR model s cepljenjem	23
5. Kvantitativna analiza	24
5.1. Kvantitativna analiza statičnih modelov	24
5.2. Kvantitativna analiza dinamičnih modelov	25
6. Finančna analiza	28
Literatura	35

# Matematično modeliranje nalezljivih bolezni

## POVZETEK

Nalezljive bolezni so neizogiben del človekovega življenja. Že iz prazgodovine do današnjih dni predstavljajo izvor strahu in vraževerja. Pred enim stoletjem so matematiki poskušali razumeti in napovedovati širjenje bolezni ter zagotoviti odgovore širokemu spektru pomembnih javnozdravstvenih vprašanj. Z mislijo na to, da razumevanje preprostih modelov zagotavlja tudi globlji vpogled v problematiko zahtevnejših, smo s kombinacijo analitičnih in numeričnih orodij poskusili pojasniti oba osnovna pristopa, in sicer dinamičnega in statičnega. Dinamika epidemiološke gripe je modelirana glede na epidemiološki vzorec

$$\text{dovzeten} \longrightarrow \text{okužen} \longrightarrow \text{odporen}$$

s pomočjo sistema nelinearnih diferencialnih enačb, ki omogoča meritev epidemiološkega učinka cepljenja. Matematični pregled modela vključuje numerično analizo ter analizo stabilnosti in obstoja. Med drugim je znotraj stabilnostne analize definiran in razložen pomen osnovnega reprodukcijskega števila  $R_0$ .

Za predstavitev časovno neodvisnega modela smo uporabili statični pristop, nato smo končne kvantitativne in finančne rezultate primerjali z dinamičnimi. Poleg tega je ocenjevan neposredni učinek cepljenih posmeznikov na necepljene (*učinek čredne odpornosti*) in njegov vpliv na vrednotenje cepljenja z ekonomskega vidika.

V času raziskovanja epidemioloških parametrov, ki ustrezajo realnim podatkom, smo ugotovili, da obstaja tesna povezava s celotnim španskim zdravstvenim sistemom, populacijsko strukturo in klimatskimi pogoji. Pri klasifikaciji zdravstvenih storitev v tri osnovne kategorije smo opazili, da le ena kategorija ima razliko v cenah zdravstvenih storitev med Slovenijo in Španijo večjo od 3%. Prav tako sta si Slovenija in Španija podobni v sestavi prebivalstva in starostni strukturi. Oscilacije med posameznimi kategorijami so največ  $\pm 5\%$ . Klima obeh držav varira po regijah, vendar so klimatske cone po Koppenovi klasifikaciji med seboj zelo podobne.

Ta podobnost Slovenije in Španije je ključni razlog za pogoste primerjave s španskimi modeli.

**Math. Subj. Class. (2014):** 92D30, 65L06 , 93D05, 34D20

**Ključne besede:** matematična epidemiologija, dinamično modeliranje gripe, statično modeliranje gripe, čredna odpornost, osnovno reprodukcijsko število

# Mathematical modelling of infectious diseases

## ABSTRACT

Infectious diseases are an ubiquitous part of human life. From prehistory to the present day, infectious diseases have been a source of fear and superstition. Over the past one hundred years, mathematics has been used to understand and predict the spread of diseases, relating to wide spectrum of important public-health questions. Keeping in mind that an understanding of simple models provides insight into more complicated ones, we used the combined application of analytical and numerical tools to explain both basic dynamic and static approaches. The dynamics of an influenza epidemic in Slovenia was modelled according to the epidemiological pattern of

*susceptible*  $\longrightarrow$  *infective*  $\longrightarrow$  *resistant*

employing a non-linear system of ordinary differential equations that enables the measurement of epidemiological effects of the vaccination. The mathematical examination of the model also includes numerical, stability and existence analysis. During the stability analysis the importance of the basic reproductive number  $R_0$  is defined and described.

The time-independent model was presented using a static approach and the quantitative and financial results were compared. Furthermore, we estimated the indirect effect of vaccination on the non-vaccinated individuals, also known as *the herd immunity effect*, and took it into consideration in the economic evaluation of influenza vaccination.

While researching epidemiological parameters we have found out that there are many similarities between entire Spanish health system, structure of population and climate conditions. During the classification of healthcare services, we noticed that just one out of three basic categories has the prices differed more than 3%. The biggest oscillations between the Slovenian and Spanish age structure categories are  $\pm 5\%$ . The same conclusion is valid for sex-ratio. The climate of both countries varies across the geographical regions, but the climatic zones according to Koppen climate classification are similar.

A similarity between Slovenia and Spain is the main reason that we frequently did different types of comparative with the Spanish models.

**Math. Subj. Class. (2014):** 92D30, 65L06 , 93D05, 34D20

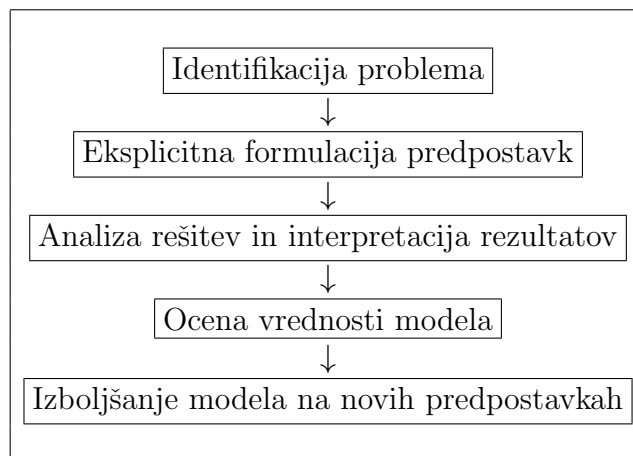
**Keywords:** mathematical epidemiology, dynamic modelling of influenza, static modelling of influenza, herd immunity, basic reproductive number

## 1. UVOD

Gripa, znana tudi kot influenza, je nalezljiva bolezen dihal, ki se v sezonskih epidemijah zelo hitro razširi po svetu, s čimer provzroča veliko gospodarsko škodo v obliki odsotnosti z dela in stroškov zdravljenja. Virusi gripe so zelo virulentni in zaradi njih vsako leto umre veliko število ljudi. Nekateri vidijo vzroke za smrt v pomanjkljivih higienskih in tehničnih standardih, medtem ko drugi pravijo, da sta glavna krivca genetsko oslabilen obrambni sistem in izrazita dovzetnost, ki se v najboljšem primeru konča z zapletom. Vsi se strinjamo s tem, da to ni le "običajen prehlad", ampak gre lahko za resno okužbo.

Primarna metoda pri zaščiti in nadzoru nad gripo je cepljenje. Glavni namen cepljenja je spodbujanje imunskega odziva, da se razvije zaščita pred določeno nalezljivo boleznijo. Pogostokrat se v neozaveščenih družbah pojavljajo zmotne trditve, ki postavljajo v ospredje vprašanja o varnosti cepiv in obremenitvah imunskega sistema ter s tem ovirajo množično cepljenje. Potrebno se je zavedati, da to ni le način za obvladovanje bolezni, temveč lahko z načrtovanim izvajanjem provzročimo popolno eliminacijo bolezni. Prednost cepljenja je tudi v tem, da se ob visokem deležu cepljenih v populaciji zmanjša verjetnost stika z okuženimi osebami in s tem zagotovi kolektivna imunost.

Pomembno javnozdravstveno vprašanje je, kolikšen naj bo delež cepljenih oseb, da maksimiziramo skupni učinek cepljenja z medicinskega in finančnega stališča. Radi bi skrajšali čas okužbe in zmanjšali dolgoročne posledice gripe. Obenem želimo optimizirati odnos med stroškom cepljenja in povračilom denarja, ki je posledica zmanjšane povpraševanja po zdravstvenih storitvah. V zadnjem stoletju je velik prispevek k odgovoru na to vprašanje imel intenzivni razvoj matematične epidemiologije. Matematična epidemiologija je interdisciplinarna znanost, ki z uporabo matematičnih modelov skuša pojasniti različne epidemiološke procese. Postopek poteka po osnovni hierarhični shemi, prikazani na sliki.



Slika 1. Shema postavljanja epidemioloških modelov

Matematična raziskava bolezni ne vključuje le teoretičnega postavljanja modela, temveč obsega tudi zmožnost prilagajanja dejanskim podatkom. Največja učinkovitost je dosežena z iskanjem ravnovesja med preveč preprostim modelom, ki morda ni dovolj realističen, in preveč kompliciranim modelom, ki morda ustreza točno določenim zahtevam. V današnjem času računalniška orodja omogočajo hitro in

enostavno testiranje modelov, zato so pogoste številne modifikacije.

Raziskave tovrstnega tipa zahtevajo strokovnjake s področja medicine, matematike, ekonomije in računalništva, zato so značilne za visoko razvite države. Pozornost epidemiološke stroke v Sloveniji je usmerjena v tiste nalezljive bolezni, pri katerih obstaja nevarnost širjenja in zahtevajo čim prejšnje ukrepanje, da se zmanjša obolevnost, v nalezljive bolezni proti katerim cepimo in v nalezljive bolezni, ki povzročajo precejšnje breme družbi. Zaznava nalezljivih bolezni temelji na epidemiološkem spremljanju, ki ga definiramo kot sistematično, stalno zbiranje podatkov na standardiziran način.

## 2. MATEMATIČNO MODELIRANJE PROBLEMA

Matematični model problema je formalni matematični zapis, s katerim pojasnimo obnašanje in lastnosti opazovanega sistema. V praksi je skoraj nemogoče popolnoma natančno modelirati karakteristike opazovanega sistema, zato si pomagamo z modifikacijami modelov in postopnim zmanjševanjem aproksimativnih napak. Glede na to, da se matematično modeliranje razvija vzporedno z razvojem računalništva, je klasificiranje modelov zelo zahtevna naloga. Skozi celotno delo bomo upoštevali zgolj temeljno delitev na statične in dinamične modele. Delitev izhaja iz vpliva časa na vrednosti slučajnih spremenljivk.

### 2.1. Statični model.

Denimo, da opazujemo nek sistem, za katerega velja, da se verjetnost, da je v enem od svojih stanj, ne menja s časom. To ne pomeni, da sistem ne prehaja iz enega stanja v drugo, temveč le to, da je porazdelitev prehoda iz enega stanja v drugo konstantna. Za statični model označimo model, ki ob spremembi stanja zavzame nove vrednosti, ne pokaže pa nam načina in vzroka te spremembe.

Z matematičnega stališča so statični modeli pogostokrat predstavljeni s sistemom navadnih linearnih ali nelinearnih enačb. Težji del naloge predstavlja zagotoviti parametre, ki definirajo stanja statičnega sistema. Najbolj uveljavljena metoda za pridobitev neznanih parametrov je najboljša napoved. Zanj je značilno, da pri izračunu pričakovane vrednosti parametrov vključuje tudi mnenja strokovnjakov, rezultate že obstoječih raziskav in druge posredne dejavnike.

### 2.2. Dinamični model.

Matematični modeli, ki sledijo spremembam v času, se imenujejo dinamični modeli. Odvisno od načina, s katerim se čas spreminja, ločimo zvezne dinamične modele in diskretne dinamične modele. Slednji upoštevajo čas kot diskretno spremenljivko, ki zavzame celoštevilске vrednosti, in se gibljejo v času s skoki iz enega stanja v drugo. V tem je tudi glavna pomanjkljivost diskretnih dinamičnih modelov, saj niso primerni, če je končni rezultat občutljiv na majhne časovne spremembe. Zato so bolj priljubljeni zvezni dinamični modeli, kjer čas teče zvezno in zavzame vse vrednosti z intervala, na katerem je definiran sistem.

Osnovno matematično orodje za ponazarjanje diskretnih dinamičnih modelov so diferenčne enačbe, medtem ko se za ponazarjanje zveznih dinamičnih modelov uporabljajo diferencialne enačbe.

### 2.2.1. Uvod v dinamične modele.

Definirali bomo določeno podskupino diferencialnih enačb, katero bomo uporabili pri postavljanju zveznih dinamičnih modelov.

**Definicija 2.1.** Naj bo dan vektor  $\vec{X} \in \mathbb{R}^n$  in sistem diferencialnih enačb oblike

$$(1) \quad \dot{\vec{X}}(t) = \vec{F}(\vec{X}(t), t).$$

Če  $t$  v vektorski funkciji  $\vec{F}$  ne nastopa, je sistem avtonomen, sicer je neavtonomen.

**Opomba 2.2.** Vsak neavtonomen sistem lahko z uvedbo dodatne enačbe  $\dot{t} = 1$  prevedemo na avtonomnega.

Rešitev avtonomnega sistema je taka odvedljiva vektorska funkcija  $\vec{X}(t)$ , ki zadošča dani vektorski diferencialni enačbi oziroma danemu sistemu diferencialnih enačb in začetnemu pogoju  $\vec{X}(t_0) = \vec{X}_0$ . Zaradi avtonomnosti sistema je neodvisna od premikov v času, kar pomeni, funkcija  $\vec{X}_s(t) = \vec{X}(t-s)$  je tudi rešitev, le pri drugem času  $t_0+s$  poteka skozi  $\vec{X}_0$ . V praksi je za modeliranje bolezni pogostejša uporaba avtonomnih sistemov, saj je v večini primerov čas vključen posredno v druge spremenljivke.

**Definicija 2.3.** Linearni sistem je sistem, ki ga lahko zapišemo v matrični obliki

$$(2) \quad \dot{\vec{X}} = A(t)\vec{X}.$$

V avtonomnem primeru je  $A(t) = A$  neodvisna od časa.

**Definicija 2.4.** Naj bo dana vektorska funkcija  $\vec{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  razreda  $C^1$  in sistem diferencialnih enačb  $\dot{\vec{X}}(t) = \vec{F}(\vec{X}(t), t)$  z začetnim pogojem  $\vec{X}(0) = \vec{X}_0$ . Označimo  $\vec{X}(t)$  enolično rešitev danega sistema. Funkcija, podana s predpisom

$$\begin{aligned} \varphi : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} &\rightarrow \mathbb{R}^n \\ \varphi(\vec{X}_0, t) &= \vec{X}(t), \end{aligned}$$

se imenuje tok sistema. Za vsak  $t$ , na katerem je definiran sistem diferencialnih enačb, velja:

$$(3) \quad \varphi(\vec{X}_0, 0) = \vec{X}_0, \quad \frac{d}{dt}\varphi(\vec{X}_0, t) = F(\varphi(\vec{X}_0, t)).$$

### 2.2.2. Obstoj in enoličnost rešitve.

Pokazali bomo, kateri pogoji morajo biti izpolnjeni, da rešitev sistema diferencialnih enačb obstaja in je enolična.

**Definicija 2.5.** Funkcija  $f(t, x)$  je Lipschitzova na spremenljivko  $x \in D$  z Lipschitzovo konstanto  $k(t)$  za  $t \in [a, b]$ , če za vsak  $t \in [a, b]$  in  $x_1, x_2 \in D$  velja

$$(4) \quad |f(t, x_1) - f(t, x_2)| \leq k(t)|x_1 - x_2|$$

Naj bo  $t$  fiksni. Če je Lipschitzova konstanta  $k(t) < 1$ , je funkcija  $f$  skrčitev.



**Izrek 2.6.** (Globalni eksistenčni izrek) Naj bo  $\dot{x} = f(x)$  sistem diferencialnih enačb in  $f \in C([0, a] \times R)$ ,  $f$  Lipschitzova na spremenljivko  $x$  pri fiksnem  $t$  z Lipschitzovo konstanto  $k(t)$ , ki je integrabilna na intervalu  $[0, a]$ . Potem obstaja natanko ena rešitev pri začetnem pogoju  $(t_0, x_0) \in [0, a] \times R$ .

**Lema 2.7.** (Banachovo skrčitveno načelo) Naj bo  $M$  poln metričen prostor in  $f : M \rightarrow M$  skrčitev. Tedaj obstaja natanko ena fiksna točka preslikave  $f$ , to je taka točka  $a \in M$ , za katero je  $f(a) = a$ . Za poljubno točko  $x_0 \in M$  zaporedje  $x_0, f(x_0), f(f(x_0)), \dots$  konvergira k točki  $a$ .

**Dokaz leme.**

Najprej dokažemo enoličnost.

Denimo, da obstajata dve fiksni točki  $f(a) = a$  in  $f(b) = b$ .

$$(5) \quad d(a, b) = d(f(a), f(b)) \underbrace{\leq}_{f \text{ je skrčitev}} qd(a, b).$$

Torej je  $d(a, b)(1 - q) \leq 0$ . Ker  $q$  zavzame vrednosti  $(0, 1)$ , dobimo  $d(a, b) \leq 0$ . Če upoštevamo, da je razdalja vselej nenegativna, dobimo  $d(a, b) = 0$  in  $a = b$ . Če obstaja fiksna točka, je ena sama.

Naj bo  $x_0 \in M$ . Definirajmo  $x_i = f(x_{i-1})$  za  $i \geq 1$  in označimo  $d(x_0, x_1) = D$ .

Ocenimo:

$$\begin{aligned} d(x_1, x_2) &= d(f(x_0), f(x_1)) \leq qd(x_0, x_1) = qD \\ &\vdots \\ d(x_{n-1}, x_n) &\leq q^{n-1}D \\ &\vdots \end{aligned}$$

Pokažemo, da dobljeno zaporedje  $x_0, x_1, x_2, \dots$  izpolnjuje Cauchyjev pogoj.

Naj bo  $m > n$ . Tedaj je

$$\begin{aligned} d(x_m, x_n) &\leq d(x_n, x_{n+1}) + d(x_{n+1}, x_m) \leq d(x_n, x_{n+1}) + d(x_{n+1}, x_{n+2}) + \dots + d(x_{m-1}, x_m) \\ &\leq d(x_n, x_{n+1}) + d(x_{n+1}, x_{n+2}) \dots + d(x_{m-1}, x_m) \\ &\leq q^n D(1 + q + \dots + q^{m-n-1}) \leq q^n D(1 + q + q^2 + \dots) = D \frac{q^n}{1 - q}. \end{aligned}$$

Torej je  $d(x_m, x_n) \leq D \frac{q^n}{1 - q}$  za  $m > n$ . Za dovolj velike vrednosti  $n$  je  $D \frac{q^n}{1 - q}$  poljubno majhno število.

Naj bo  $\varepsilon > 0$ , izberemo  $n_0$  tako velik, da bo  $D \frac{q^{n_0}}{1 - q} < \varepsilon$ . Potem za vsak  $n \geq n_0$  velja,  $d(x_m, x_n) < D \frac{q^n}{1 - q} \leq D \frac{q^{n_0}}{1 - q} < \varepsilon$ .

Če naredimo povzetek, dobimo:

Za vsak  $\varepsilon > 0$  obstaja  $n_0$ , da za vsaka  $m, n \geq n_0$  velja  $d(x_m, x_n) < \varepsilon$ . Zaporedje  $\{x_n\}_{n \geq 0}$  izpolnjuje Cauchyjev pogoj na polnem metričnem prostoru, torej je konvergentno. Označimo limito zaporedja  $a$ .

$$\begin{array}{ccc} x_0, x_1, x_2, x_3 \dots & & a \\ \underbrace{f(x_0)}_{x_1}, \underbrace{f(x_1)}_{x_2}, \underbrace{f(x_2)}_{x_3}, \underbrace{f(x_3)}_{x_4} \dots & & f(a). \end{array}$$

Zaporedji se razlikujeta le v prvem členu, zato imata isto limito  $a = f(a)$ .



**Dokaz izreka 2.6.**

Enoličnost in obstoj rešitve bomo dobili iz Banachovega skrčitenega načela, zato moramo konstruirati poln metričen prostor  $(M, d)$ , na katerem je integralski operator  $A$  skrčitev. Na prostoru  $M = C([0, a] \times R)$  definiramo novo metriko

$$(6) \quad d(x, y) = \max_{0 \leq t \leq a} |x(t) - y(t)| e^{-2K(t)}, \quad K(t) = \int_0^t k(s) ds.$$

Najprej bomo dokazali, da je  $(M, d)$  poln prostor.

Za  $0 \leq x \leq a$  velja

$$(7) \quad |x(t) - y(t)| e^{-2K(a)} \leq |x(t) - y(t)| e^{-2K(t)} \leq |x(t) - y(t)| \quad / \max_{0 \leq x \leq a} |x(t) - y(t)| \\ e^{-2K(a)} \max_{0 \leq x \leq a} |x(t) - y(t)| \leq \max_{0 \leq x \leq a} e^{-2K(t)} |x(t) - y(t)| \leq \max_{0 \leq x \leq a} |x(t) - y(t)| \\ e^{-2K(a)} d_\infty(x, y) \leq d(x, y) \leq d_\infty(x, y).$$

Radi bi dokazali, da imata ekvivalentni metriki enaka Cauchyjeva zaporedja. Iz tega potem sledi, da je prostor  $(M, d)$  poln natanko tedaj, ko je prostor  $(M, d_\infty)$  poln. Denimo, da  $x_n$  konvergira k  $x$  v metriki  $d_\infty$ .

Za vsak  $\varepsilon > 0$  obstaja  $n_0$ , da za vsak  $n \geq n_0$  velja,  $d_\infty(x_n, x) < \varepsilon$ .

Če upoštevamo neenakost (7), opazimo, da je  $d(x_n, x) < \varepsilon$ , in ob istih predpostavkah  $x_n$  konvergira k  $x$  tudi v metriki  $d$ .

Denimo, da  $x_n$  konvergira k  $x$  v metriki  $d$ .

Za vsak  $\varepsilon_1 > 0$  obstaja  $n_0$ , da za vsak  $n \geq n_0$  velja,  $d(x_n, x) < \varepsilon_1$ .

Če upoštevamo neenakosti (7), velja,  $d_\infty(x_n, x) \leq e^{2K(a)} d(x_n, x) < \varepsilon_1 e^{2K(a)} = \varepsilon_2$

Torej za vsak  $\varepsilon_2 > 0$  obstaja  $n_0$ , da za vsak  $n \geq n_0$  velja,  $d_\infty(x_n, x) < \varepsilon_2$ .

Pokazali smo, da je vsako zaporedje, ki konvergira v metriki  $d_\infty$ , konvergentno tudi v metriki  $d$  in obratno. Metrika definirana s predpisom (6) je ekvivalentna običajni sup metriki, zato je prostor  $C([0, a] \times R)$  poln.

Moramo dokazati, da je integralski operator  $A$  skrčitev.

$$\begin{aligned} d(Ax, Ay) &\leq \max_{0 \leq t \leq a} \int_0^t |f(s, x(s)) - f(s, y(s))| e^{-2K(t)} ds \\ &\leq \max_{0 \leq t \leq a} \int_0^t |x(s) - y(s)| k(s) e^{-2K(s)} e^{2K(s)} e^{-2K(t)} ds \\ &\leq \max_{0 \leq t \leq a} e^{-2K(t)} \left( \max_{0 \leq s \leq t} |x(s) - y(s)| e^{-2K(s)} \underbrace{\int_0^t k(s) e^{2K(s)} ds}_* \right) \\ &\leq \max_{0 \leq t \leq a} \left( \max_{0 \leq s \leq t} |x(s) - y(s)| e^{-2K(s)} \right) \frac{1}{2} (e^{2K(t)} - 1) e^{-2K(t)} \\ &\leq \max_{0 \leq t \leq a} \left( \max_{0 \leq s \leq t} |x(s) - y(s)| e^{-2K(s)} \right) \frac{1}{2} (1 - e^{-2K(t)}) \\ &\leq \max_{0 \leq t \leq a} \left( \max_{0 \leq s \leq t} |x(s) - y(s)| e^{-2K(s)} \right) \frac{1}{2} = \underbrace{\frac{1}{2}}_q d(x, y) \end{aligned}$$

Definirajmo novo spremenljivko  $u = 2K(t) = 2 \int_0^t k(s) ds$ .

V izrazu (\*) naredimo transformacijo spremenljivk in upoštevamo, da je  $K(t)$  skoraj povsod odvedljiva.

$$\text{Dobimo } (*) = \int_0^t k(s) e^{2K(s)} ds = \int_0^{2K(t)} \frac{1}{2} e^u du = \frac{1}{2} (e^{2K(t)} - 1).$$

■

### 2.2.3. Analiza obnašanja dinamičnih sistemov.

Ogledali si bomo linearizacijo nelinearnih dinamičnih sistemov na okolici stacionarne točke in stabilnost stacionarnih točk. Pri analizi stabilnosti nas bo zanimala metoda Ljapunova, ki nam glede na robno stacionarno točko napove obnašanje dinamičnega sistema.

**Definicija 2.8.** Naj bo dan sistem nelinearnih diferencialnih enačb oblike

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned}$$

Ničelna množica spremenljivke  $x_i$  je podana s predpisom

$$(9) \quad A_i = \{\vec{X} \in R^n \mid f_i(\vec{X}) = 0\}.$$

Presek ničelnih množic  $A_i$  za vsak  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$  določa stacionarne (fiksne) točke.

V stacionarni točki  $\vec{X}$  je rešitev sistema konstantna vektorska funkcija  $\vec{X}(t) = \vec{X}$ . Opazimo, da trajektorijo sistema predstavlja ena sama točka  $\{\vec{X}\} \in R^n$ . To pomeni, da v fiksni točki ni gibanja, če začnemo v njej, tudi ostanemo v njej.

Pri študiju stabilnosti sistema v okolici stacionarnih točk je pomembno, ali imamo opraviti s hiperbolično ali nehiperbolično stacionarno točko.

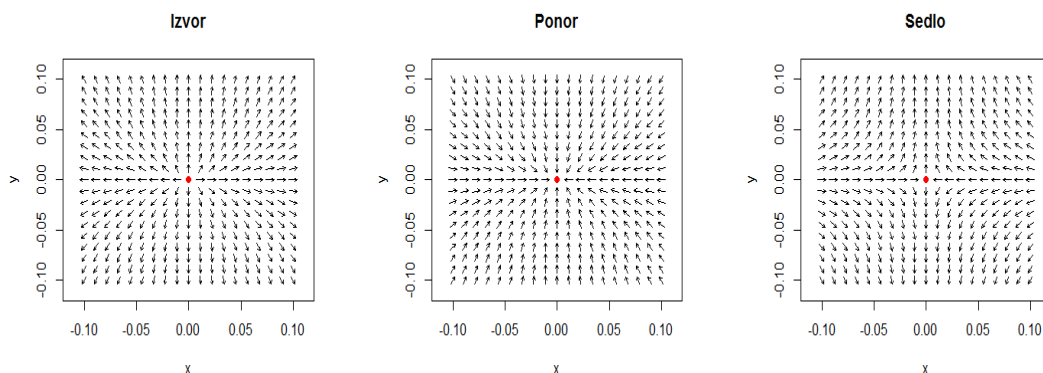
**Definicija 2.9.** Naj bo  $\dot{\vec{X}}(t) = \vec{F}(\vec{X}(t))$  dan avtonomen sistem in  $\vec{X}$  njegova stacionarna točka. Označimo z  $Df(\vec{X})$  Jakobijevo matriko izračunano v stacionarni točki. Če lastne vrednosti  $Df(\vec{X})$  nimajo ničelnega realnega dela, je točka hiperbolična. V primeru, ko vsaj ena lastna vrednost ima ničelni realni del, stacionarno točko imenujemo nehiperbolična stacionarna točka.

Ruski matematik Aleksander M. Ljapunov (1857-1918) je prvi predstavil osnovno klasifikacijo hiperboličnih stacionarnih točk glede na predznačenost realnega dela lastnih vrednosti.

#### Klasifikacija Ljapunova (za 2x2 sisteme):

- Če je  $Re(\lambda_{1,2}) > 0$ , se hiperbolična stacionarna točka imenuje *izvor*,

- Če je  $Re(\lambda_{1,2}) < 0$ , se hiperbolična stacionarna točka imenuje *ponor*,
- Če je  $Re(\lambda_1)Re(\lambda_2) < 0$ , se hiperbolična stacionarna točka imenuje *sedlo*.



Slika 2. Prikaz tokovnic za različne predznačenosti realnih lastnih vrednosti.

**Definicija 2.10.** Naj bo dana vektorska funkcija  $\vec{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  in sistem diferencialnih enačb  $\dot{\vec{X}}(t) = \vec{F}(\vec{X}(t), t)$ . Naj bo  $Df(\vec{X}_0) = Df$  Jakobijeva matrika, izračunana v stacionarni točki  $\vec{X}_0$ .

Označimo  $E^s$  je stabilen prostor,  $E^n$  nestabilen in  $E^c$  centralen prostor.

$$E^s = \text{lin}\{v \in \mathbb{R}^n \mid \text{Re}(\lambda) < 0 \wedge (Df - \lambda I)v = 0\},$$

$$E^n = \text{lin}\{v \in \mathbb{R}^n \mid \text{Re}(\lambda) > 0 \wedge (Df - \lambda I)v = 0\},$$

$$E^c = \text{lin}\{v \in \mathbb{R}^n \mid \text{Re}(\lambda) = 0 \wedge (Df - \lambda I)v = 0\}.$$

Ko imamo pri realnih sistemih konjugirani kompleksni lastni vrednosti

$\lambda_{1,2} = a \pm ib$  in  $v = u \pm iw$  pripadajoči par konjugiranih lastnih vektorjev, v definiciji prostorov nastopata vektorja  $u, w$  namesto vektorja  $v$ .

Prostori so invariantni in velja  $\mathbb{R}^n = E^s \oplus E^n \oplus E^c$ .

**Opomba 2.11.** Če imamo klasifikacijo večrazsežnega primera, razdelimo prostor na  $E^s, E^n, E^c$ .

**Opomba 2.12.** V posebnem, ko imamo kompleksni lastni vrednosti, se tokovnice bodisi spiralno zlijejo (ponor) bodisi spiralno oddaljujejo (izvor) od stacionarne točke.

**Izrek 2.13.** (Izrek Hartman-Grobman) Naj bo dan sistem diferencialnih enačb

$$\dot{\vec{X}}(t) = F(\vec{X}(t)),$$

kjer je  $F \in C^2$ . Naj bo  $\vec{X}_0 = \{\vec{0}\} \in \mathbb{R}^n$  hiperbolična ravnovesna točka sistema in  $Df = Df(\vec{X}_0)$  Jakobijeva matrika, izračunana v stacionarni točki. Potem obstaja homeomorfizem  $H$ , ki fazni portret danega sistema preslika v fazni portret sistema

$$(10) \quad \dot{\vec{X}} = Df\vec{X}$$

na neki okolici koordinatnega izhodišča.

Oglejmo si linearizacijo na primeru sistema dveh enačb. V prostoru  $R^n$  velja isti razmislek, ki je računsko zahtevnejši.

**Vsebina izreka** (za splošno stacionarno točko).

Naj bo dan sistem dveh enačb

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= g(x, y).\end{aligned}$$

Naj bosta funkciji  $f$  in  $g$  vsaj razreda  $C^2$ . Označimo stacionarno točko sistema  $(x^*, y^*)$ . Vemo, da v stacionarni točki velja  $f(x^*, y^*) = 0$  in  $g(x^*, y^*) = 0$ . V okolici stacionarne točke lahko dani funkciji  $f$  in  $g$  razvijemo v Taylorjevo vrsto.

$$\dot{x} = f(x, y) = \underbrace{f(x^*, y^*)}_0 + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) + o(\|(x - x^*, y - y^*)\|)$$

$$\dot{y} = g(x, y) = \underbrace{g(x^*, y^*)}_0 + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) + o(\|(x - x^*, y - y^*)\|).$$

To lahko v matrični obliki zapišemo kot

$$(11) \quad \begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*) \end{pmatrix}}_{J(x^*, y^*)} \begin{pmatrix} x - x^* \\ y - y^* \end{pmatrix}.$$

Pri tem velja, da je  $o(x)$  oznaka za funkcijo  $\tilde{g}(x)$ , za katero velja  $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{\tilde{g}(x)}{x} = 0$ .

**Dokaz.**

Zainteresirani bralec si dokaz lahko prebere v knjigi Gerald Teschl, *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*. ■

**Definicija 2.14.** Naj bo  $\varphi(\vec{X}(t), t)$  tok sistema  $\dot{\vec{X}}(t) = \vec{F}(\vec{X}(t), t)$  in  $\vec{X}_0(t)$  stacionarna točka. Stacionarna točka  $\vec{X}_0(t)$  je stabilna, če za vsak  $\varepsilon > 0$  obstaja tak  $\delta > 0$ , da za vsak  $\vec{X} \in K(\vec{X}_0(t), \delta)$  velja  $\varphi(\vec{X}(t), t) \in K(\vec{X}_0(t), \varepsilon)$ . Stacionarna točka je nestabilna, če ni stabilna. Stacionarna točka je asimptotsko stabilna, če je stabilna in obstaja  $\delta > 0$ , da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(\vec{X}(t), t) = \vec{X}_0(t)$  za vsak  $\vec{X}(t) \in K(\vec{X}_0(t), \delta)$ .

Iz izreka (2.13.) sledi, da je vsak ponor asimptotsko stabilna stacionarna točka, izvor pa nestabilna stacionarna točka. Zato so ravnovesne točke ali asimptotsko stabilne ali nestabilne. Pri stabilnostni analizi nehiperboličnih stacionarnih točk si pomagamo z izrekom Ljapunova.

**Izrek 2.15.** (Izrek Ljapunova) Naj bo  $E \subset \mathbb{R}^n$  odprta množica, ki vsebuje izhodišče. Naj bo 0 stacionarna točka sistema  $\dot{\vec{X}} = \vec{F}(\vec{X})$  in naj obstaja gladka funkcija  $V$  na  $E$ , da je  $V(0) = 0$  in  $V > 0$  sicer. Definirajmo Liejev odvod funkcije  $V$  v smeri vektorskega polja  $\vec{F}$  kot  $\dot{V}(\vec{X}) = \text{grad}(V(\vec{X}))\vec{F}(\vec{X})$ . Potem velja:

- (1) Če je  $\dot{V} \leq 0$ , je 0 stabilna stacionarna točka,
- (2) Če je  $\dot{V} < 0$  na  $E \setminus \{0\}$ , je 0 asimptotsko stabilna stacionarna točka,

(3) Če je  $\dot{V} > 0$  razen morda v 0, je 0 nestabilna stacionarna točka.

Funkcija  $V$  se imenuje funkcija Ljapunova.

### Dokaz.

(1) Naj bo  $K_\varepsilon$   $\varepsilon$ -krogla okoli točke 0, ki v celoti leži v  $E$ . Radi bi dokazali, da obstaja taka  $K_\delta$  krogla okoli točke 0, da za vsak  $x \in K_\delta$  velja  $\varphi_x(t) \in K_\varepsilon$  za vse pozitivne čase  $t$ .

Naj bo  $m_\varepsilon$  minimum funkcije  $V$  na  $\varepsilon$ -sferi  $S_\varepsilon$  okoli točke 0. Za vsak pozitiven  $\varepsilon$  je tudi  $m_\varepsilon$  pozitiven in obstaja, ker zvezna funkcija na kompaktni množici doseže minimum in maksimum.

Izberemo tak pozitiven  $\delta$ , da je  $V(x) < m_\varepsilon/2$  za vsak  $x \in K_\delta$ .

Vzemimo poljuben  $x \in K_\delta$  in pogledjmo

$$\begin{aligned} g(t) &= V(\varphi_x(t)) \\ \dot{g}(t) &= \text{grad}(V(\varphi_x(t)))\dot{\varphi}_x(t) \\ &= \text{grad}(V(\underbrace{\varphi_x(t)}_y))\underbrace{F(\varphi_x(t))}_y \\ &= \dot{V}(y) \\ &= \dot{V}(\varphi_x(t)) \leq 0 \\ g(t) &\leq g(0) < m_\varepsilon/2 \end{aligned}$$

Torej tokovnica  $\varphi_x(t)$  ne more skozi sfero  $S_\varepsilon$ , saj ima  $V$  na njej vrednost največ  $m_\varepsilon/2$ , na  $S_\varepsilon$  pa ima  $V$  minimum  $m_\varepsilon$ .

(2) Recimo, da je funkcija  $V$  strogo padajoča vzdolž tokovnic. Kot v prvem delu dokaza ugotovimo, da mora cela tokovnica  $\varphi_x(t)$  z začetkom v  $\delta$ -okolici ležati v predpisani  $\varepsilon$ -okolici. Zaradi kompaktnosti ima tokovnica  $\varphi_x(t)$  vsaj eno stekališče  $y$ . Radi bi dokazali, da je stekališče eno samo in da je  $y = 0$ . Recimo, da ni res.

Ker je funkcija  $V$  strogo padajoča na tokovnici, je  $V(y) < V(\varphi_x(t))$  za vsak  $t > 0$ , za katerega je tok definiran. Če pokažemo, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} V(\varphi_x(t)) = 0$ , bo iz tega sledilo, da je  $V(y) = 0$  in ker je 0 po predpostavki izreka edina točka s tako lastnostjo, je  $y = 0$ .

Pokažimo, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} V(\varphi_x(t)) = 0$ . Denimo, da ni res. Naj bo  $c$  infimum funkcije  $V$  na tokovnici in  $K$  kompaktna podmnožica zaprte  $\varepsilon$ -krogle okoli točke 0, kjer je  $V \geq c$ . Na množici  $K$  je Liejev odvod  $\dot{V}$  enakomerno omejen z  $-\alpha$  navzgor, zato velja

$$\begin{aligned} V(\varphi_{\varphi_x(T)}(t)) &= V(\varphi_x(T)) + \int_0^t \dot{V}(\varphi_{\varphi_x(T)}(s)) ds \\ &\leq V(\varphi_x(T)) - \alpha t \end{aligned}$$

Izberemo tako velik  $T$ , da je vrednost  $V(\varphi_x(T))$   $\varepsilon$ -blizu infimuma  $c$ . V limiti, ko  $t$  pošljemo proti neskončnosti, lahko funkcija  $V$  po tokovnici zavzame poljubno negativne vrednosti, kar je v protislovju s privzetkom, da je  $c$  infimum. Zato mora veljati  $\lim_{t \rightarrow \infty} V(\varphi_x(t)) = 0$ .

(3) Analogno kot 2.



**Opomba 2.16.** Če je stacionarna točka danega sistema  $\vec{X}_0 \neq 0$ , potem upoštevamo transformacijo spremenljivk  $\vec{X}^* = \vec{X} - \vec{X}_0$ .

Pri matematični analizi modela izreka ne bomo uporabili na tak način, bomo pa s pomočjo Liejevega odvoda na robu neke množice pokazali, da je ta invariantna za tok.

### 3. MODELIRANJE GRIPE S STATIČNIM MODELOM

Postavljanje statičnega modela za primer gripe je relativno preprosta naloga. Glede na obravnavano različico modela moramo določiti vse možne pare (*stanje, verjetnost stanja*), ki zavzame opazovana množica  $n$  osebkov. Če upoštevamo, da so verjetnosti posameznih stanj konstantne, je preglednejši zapis z diskretno slučajno spremenljivko. V nadaljevanju se bom držala zapisa

$$(12) \quad X \sim \begin{pmatrix} \text{stanje 1} & \text{stanje 2} & \text{stanje 3} & \dots & \text{stanje } n \\ p_1 & p_2 & p_3 & \dots & p_n \end{pmatrix}.$$

Naj opomnemo, da imamo le končne populacije, ki lahko zavzamejo le končno mnogo stanj, zato bodo vse slučajne spremenljivke končne.

Kot smo že omenili v poglavju 2.1, se statični modeli s časom ne spreminjajo. Ker nas bodo zanimali samo rezultati po enoletnem časovnem obdobju, bomo analizirali časovni prerez v točki  $t = 1$ .

V praksi se statični modeli zaradi svoje enostavnosti ne uporabljajo neposredno za modeliranje gripe, temveč le za izražanje vpliva sprememb v času. Za razliko od statičnih modelov pride pri dinamičnih do učinka čredne odpornosti. Ta pojem je prvič uvedel A. W. Hedrich, ki je trdil, da za bolezni nalezljivega tipa velja, da dovolj veliko število odpornih posameznikov znotraj populacije onemogoča razširitev bolezni v obliki epidemije. Če se število odpornih oseb s časom povečuje, se posledično zmanjšuje verjetnost, da bodo dovzetne osebe v stiku z okuženimi.

#### 3.1. Statični model brez cepljenja.

Pri statičnem modelu brez cepljenja za primer gripe imamo le dve možni končni stanji

$$(13) \quad \begin{pmatrix} \text{Bolne osebe} & \text{Zdrave osebe} \\ i & (1 - i) \end{pmatrix}.$$

Verjetnost prvega stanja določa stopnja razširjenosti gripe, ki je označena s črko  $i$ .

#### 3.2. Statični model s cepljenjem.

Pri statičnem modelu s cepljenjem za primer gripe so možna tri končna stanja

$$(14) \quad \begin{pmatrix} \text{Bolne osebe} & \text{Zdrave osebe} & \text{Cepljene osebe} \\ (1 - v\varepsilon)i & (1 - v\varepsilon)(1 - i) & v\varepsilon \end{pmatrix}.$$

Verjetnosti stanj določajo trije parametri, in sicer stopnja razširjenosti gripe  $i$ , stopnja cepljenja  $v$  ter stopnja učinkovitosti cepiva  $\varepsilon$ .

Če v času  $t = 0$  poznamo točno število oseb, ki bodo cepljene, potem je parameter  $v$  *a priori* dan in ga izračunamo po formuli

$$(15) \quad v = \frac{V}{N\varepsilon}.$$

$V$  je število učinkovito cepljenih oseb,  $N$  pa velikost opazovane populacije. Ostale parametre dobimo po metodi najboljše napovedi.

#### 4. MODELIRANJE GRIPE Z DINAMIČNIM MODELOM

Modeliranje gripe z diferencialnimi enačbami se je začelo že v prvem desetletju 20. stoletja. Pomemben prispevek k uporabi matematike v epidemiologiji sta imela W.O. Kermack in A.G. McKendrick, ki sta postavila temeljni model za nalezljive bolezni cikličnega tipa. Trenutno so v uporabi številne modifikacije, vendar vse temeljijo na ideji SIR modela.

##### 4.1. SIR model brez cepljenja.

###### 4.1.1. Osnovne predpostavke modela.

SIR model se uporablja za modeliranje gripe glede na epidemiološki vzorec



Opazimo, da imamo enosmerno prehajanje iz ene skupine v drugo in nam prehode določata parametra  $\beta$  in  $\gamma$ . Število dovzetnih oseb se v času spreminja na naslednji način

$$(16) \quad S'(t) = -\beta I(t)S(t).$$

Upoštevamo, da stopnja nalezljivosti  $\beta$  pove, da ena okužena oseba prenese bolezen  $\beta S$  dovzetnim osebam. Število dovzetnih oseb, ki so v stiku z okuženimi osebami, se zmanjšuje s stopnjo nalezljivosti  $\beta$ . Spremembo števila okuženih oseb lahko prikazemo z diferencialno enačbo

$$(17) \quad I'(t) = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t).$$

Opazimo, da prvi del predstavlja povečanje okuženih, ki nastane kot posledica zmanjšanja dovzetnih. Drugi del narekuje naravna stopnja okrevanja  $\gamma$ . Izmed vseh okuženih posameznikov  $\gamma I$  oseb ustvari naravno odpornost proti gripi. Na račun zmanjšanja okuženih oseb se poveča število odpornih

$$(18) \quad R'(t) = \gamma I(t).$$

Naslednja predpostavka je konstantna velikost opazovane populacije. Struktura populacije se s časom spreminja, velikost pa se ohranja (zanemarimo stopnjo rodnosti in umrljivosti).

$$(19) \quad N(t) = S(t) + I(t) + R(t).$$

Dobljeni sistem treh diferencialnih enačb (16), (17), (18) lahko reduciramo na sistem dveh diferencialnih enačb z upoštevanjem enačbe (19). Eno izmed neznanih spremenljivk lahko vedno izrazimo z drugima dvema zaradi konstantne velikosti populacije.



Za postavljanje modela potrebujemo vrednosti parametrov  $\beta$  in  $\gamma$ . Slednji predstavlja recipročno vrednosti trajanja bolezni. Označimo  $u(s)$  število oseb, ki so okužene  $s$  tednov. Vemo, da se njihovo število zmanjšuje s stopnjo  $\gamma$ , kar lahko zapišemo z diferencialno enačbo

$$(20) \quad \frac{d}{ds}u(s) = -\gamma u(s).$$

Rešitev diferencialne enačbe (21) je

$$(21) \quad u(s) = u(0)e^{-\gamma s}.$$

Če upoštevamo, da  $s$  zavzame vse vrednosti na intervalu  $[0, \infty)$ , je število okuženih oseb

$$(22) \quad \int_0^{\infty} u(s)ds = u(0) \int_0^{\infty} e^{-\gamma s} ds = u(0) \frac{1}{\gamma}.$$

To lahko interpretiramo kot začetno število okuženih oseb pomnoženo s trajanjem okužbe ( $1/\gamma$ ).

Parameter  $\beta$  je dobljen z empiričnim ocenjevanjem in glavni dejavniki, ki vplivajo nanj, so tip bolezni, letni čas, starostna struktura populacije in dejavniki okolja.

#### 4.1.2. Matematična analiza SIR modela brez cepljenja.

Imamo podan avtonomni sistem nelinearnih enačb

$$(23) \quad \left. \begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t), \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t). \end{aligned} \right\} \quad \text{SIR model brez cepljenja}$$

#### - Pokažemo obstoj in enoličnost rešitve

Sistem diferencialnih enačb (23) lahko zapišemo kot

$$(24) \quad \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S \\ I \end{bmatrix}).$$

Če upoštevamo, da je velikost populacije omejena z  $N$  in opazujemo enoletno obdobje (čas merimo v tednih), potem je vektorska funkcija  $\vec{F}$  je definirana na množici  $([0, 52] \times [0, N]^2)$ .

Ocena:

$$\begin{aligned} \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S_1 \\ I_1 \end{bmatrix}) - \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S_2 \\ I_2 \end{bmatrix}) &= \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S_1 \\ I_1 \end{bmatrix}) - \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S_2 \\ I_1 \end{bmatrix}) + \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S_2 \\ I_1 \end{bmatrix}) - \vec{F}(t, \begin{bmatrix} S_2 \\ I_2 \end{bmatrix}) \\ &= \vec{F}_S(\hat{S}, I_1)(S_1 - S_2) + \vec{F}_I(S_2, \hat{I})(I_1 - I_2) \\ &= \begin{bmatrix} \vec{F}_S(\hat{S}, I_1) \\ \vec{F}_I(S_2, \hat{I}) \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} S_1 - S_2 \\ I_1 - I_2 \end{bmatrix} \\ &\hat{S} \in [S_1, S_2], \hat{I} \in [I_1, I_2]. \end{aligned}$$

Zanima nas ocena absolutne vrednosti. Upoštevamo naslednje :

$$(1) (S, I) \in [0, N] \times [0, N],$$

- (2) Vektorska funkcija  $\vec{F}$  je enkrat zvezno odvedljiva, zato imata parcialna odvoda na tej množici ekstrem in s tem tudi njuni absolutni vrednosti,  
 (3)  $t \in [0, 52]$ .

Funkcija  $\vec{F}$  je Lipschitzova z neko konstanto  $k$ . Naš sistem je avtonomen, zato je Lipschitzova konstanta neodvisna od časa. Zaradi predpostavke (3) in linearnosti integrala lahko uporabimo izrek (2.6.), ki nam zagotavlja obstoj in enoličnost rešitve.

**Opomba 4.1.** Opazovani sistem diferencialnih enčb (22) je gladek, zato avtomatično zadošča Lipschitzovemu pogoju.

- **Poiščemo ničelno množico  $A_S$  za  $S(t)$**

$$S'(t) = -\beta S(t)I(t) = 0 \Leftrightarrow S(t) = 0 \vee I(t) = 0$$

$$A_S = \{(S, I) | S = 0, I \in \mathbb{R}_0 \vee I = 0, S \in \mathbb{R}_0\}$$

- **Poiščemo ničelno množico  $A_I$  za  $I(t)$**

$$I'(t) = I(t)(\beta S(t) - \gamma) = 0 \Leftrightarrow S(t) = \frac{\gamma}{\beta} \vee I(t) = 0$$

$$A_I = \{(S, I) | S = \frac{\gamma}{\beta}, I \in \mathbb{R}_0 \vee I = 0, S \in \mathbb{R}_0\}$$

- **Določimo množico stacionarnih točk  $A$**

$$(25) \quad A = A_S \cap A_I = \{(S^*, I^*) | S^* \in \mathbb{R}_0, I^* = 0\}$$

- **Razdelimo stacionarne točke na hiperbolične in nehiperbolične**

$$J(S^*, I^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial S} & \frac{\partial f}{\partial I} \\ \frac{\partial g}{\partial S} & \frac{\partial g}{\partial I} \end{pmatrix}_{(S^*, I^*)} = \begin{pmatrix} -\beta I^* & -\beta S^* \\ \beta I^* & \beta S^* - \gamma \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\beta S^* \\ 0 & \beta S^* - \gamma \end{pmatrix}.$$

Glede na obliko Jakobijeve matrike vidimo, da sta lastni vrednosti  $\lambda_1 = 0$  in  $\lambda_2 = \beta S^* - \gamma$ . Ker je  $Re(\lambda_1) = 0$ , so vse stacionarne točke nehiperbolične. Osnovne klasifikacije Ljapunova in izreka Hartman-Grobmana ne moremo uporabiti, zato rešitev poiščemo z numeričnimi metodami.

- **Numerična analiza**

Numerične metode za reševanje diferencialnih enačb z začetnim pogojem po diskretni poti razdelimo na *enočlenske* in *veččlenske* ter na *eksplicitne* in *implicitne*.

**Definicija 4.2.** Naj bo dana diferencialna enačba oblike  $y' = f(x, y)$ ,  $y(a) = y_a$ . Naj metoda računa iterativno rešitev

$$y_{n+1} = \sum_{i=0}^k y_{n-i}.$$

Če je  $k = 0$ , potem metodi pravimo enočlenska, sicer je metoda veččlenska. V praksi se za numerično reševanje diferencialnih enačb uporabljajo metode

Runge-Kutta.

V splošnem je  $s$ -stopenjska Runge-Kutta metoda podana z zapisom

$$(26) \quad \begin{aligned} k_j &= hf(x_n + \alpha_j h, y_n + \sum_{l=1}^s \beta_{j,l} k_l), \quad \forall j = 1, 2, \dots, s \\ y_{n+1} &= y_n + \sum_{l=1}^s \gamma_l k_l. \end{aligned}$$

Koeficienti  $\alpha, \beta, \gamma$  so shranjeni v Butcharjevi shemi in so določeni tako, da je red lokalne napake  $\tau_n(h) = y(x_n) - y_n$  čim višji.

$\alpha_1$	$\beta_{1,1}$	$\beta_{1,2}$	$\beta_{1,3}$	$\dots$	$\beta_{1,s}$
$\alpha_2$	$\beta_{2,1}$	$\beta_{2,2}$	$\beta_{2,3}$	$\dots$	$\beta_{2,s}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$
$\alpha_s$	$\beta_{s,1}$	$\beta_{s,2}$	$\beta_{s,3}$	$\dots$	$\beta_{s,s}$
	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\gamma_3$	$\dots$	$\gamma_s$

Tabela 1. Butcharjeva shema

Poimenovanje metod izhaja iz vrednosti diagonalnih in naddiagonalnih koeficientov. Če so koeficienti  $\beta_{i,j} = 0$  za  $j \geq i$ , potem je to eksplicitna metoda, če so koeficienti  $\beta_{i,j} = 0$  za  $j > i$  in vsaj en  $\beta_{i,i} \neq 0$ , potem je metoda diagonalno-implicitna, sicer je metoda implicitna.

Metoda Runge-Kutta reda 4 je eksplicitna Runge-Kutta metoda s fiksnim korakom  $h$  in redom lokalne napake  $\tau_n(h) = O(h^5)$ . Pripadajoča Butcharjeva shema je

0	0				$k_1 = hf(x_n, y_n)$
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0			$k_2 = hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1)$
$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0		$k_3 = hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2)$
1	0	0	1	0	$k_4 = hf(x_n + h, y_n + k_3)$
	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{6}$	$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}k_1 + \frac{1}{3}k_2 + \frac{1}{3}k_3 + \frac{1}{6}k_4$

Tabela 2. Butcharjeva shema za metodo Runge-Kutta reda 4

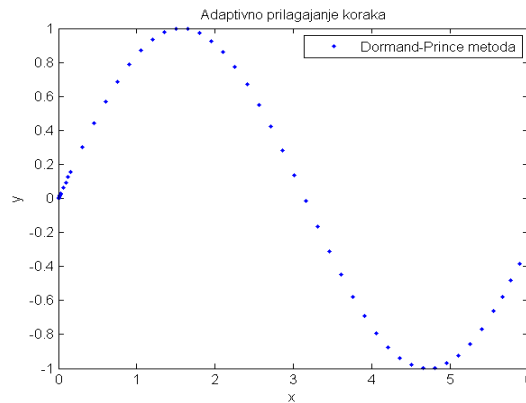
Od leta 1980 se v numerični analizi pretežno uporablja metoda Dormand-Prince, ki je eksplicitna Runge-Kutta metoda z adaptivnim prilagajanjem

koraka. V Matlabu je vgrajena v funkciji *ode45*. Pripadajoča Butcharjeva shema je

0							
$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{5}$						
$\frac{3}{10}$	$\frac{3}{40}$	$\frac{9}{40}$					
$\frac{4}{5}$	$\frac{44}{45}$	$-\frac{56}{15}$	$\frac{32}{9}$				
$\frac{8}{9}$	$\frac{19372}{6561}$	$\frac{25360}{2187}$	$\frac{64448}{6561}$	$\frac{212}{729}$			
1	$\frac{9017}{3168}$	$\frac{355}{33}$	$\frac{46732}{5247}$	$\frac{49}{176}$	$\frac{5103}{18656}$		
1	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$	
$y_{n+1}^*$	$\frac{5179}{57600}$	0	$\frac{7571}{16695}$	$\frac{393}{640}$	$\frac{92097}{339200}$	$\frac{187}{2100}$	$\frac{1}{40}$
$y_{n+1}^{**}$	$\frac{35}{384}$	0	$\frac{500}{1113}$	$\frac{125}{192}$	$\frac{2187}{6784}$	$\frac{11}{84}$	0

Tabela 3. Butcharjeva shema za metodo Dormand-Prince.

Pri vsaki iteraciji za optimalni korak izberemo  $h_{opt} = sh$ , pri čemer je  $s = \sqrt[5]{\frac{\varepsilon h}{2|y_{n+1}^* - y_{n+1}^{**}|}}$  za poljubno mejo napake  $\varepsilon$ .



Slika 3. Adaptivno prilagajanje koraka z metodo Dormand-Prince za primer  $y' = \cos(x)$

### - Analiza stabilnosti nehiperboličnih točk

Ugotovili smo, da so vse stacionarne točke nehiperbolične in v S-I ravnini zavzamejo vsa nenegativna cela števila na S-osi. Radi bi analizirali vedenje v okolici stacionarnih točk s pomočjo funkcije Ljapunova. Moramo poiskati funkcijo

$$V : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R},$$

za katero velja:

$$V(S, 0) = 0$$

$$V\left(\begin{bmatrix} S \\ I \end{bmatrix}\right) > 0 \quad \text{za} \quad \begin{bmatrix} S \\ I \end{bmatrix} \in E \setminus \{(S, 0)\},$$

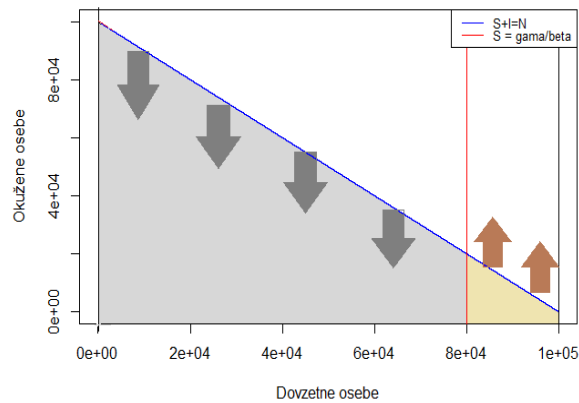
kjer je  $E$  odprta množica na okolici stacionarne točke.

Ker je množica stacionarnih točk večja od ene točke, bomo za funkcijo izbrali  $V(S, I) = I$  in pogledali, kaj nam pove Liejev odvod:

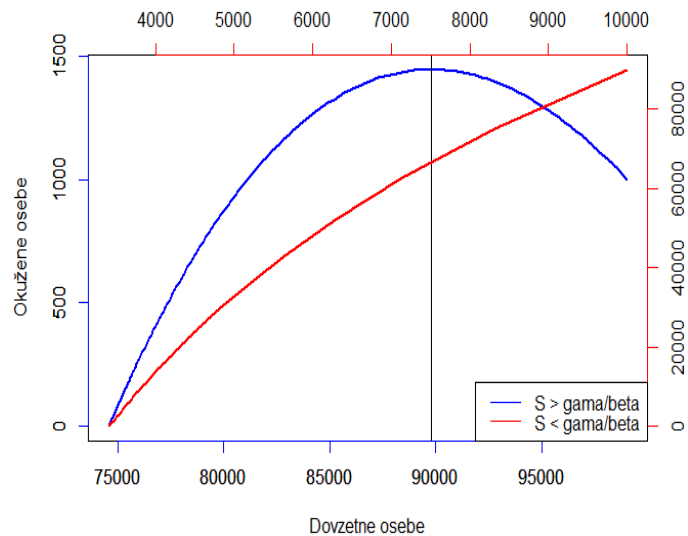
$$\dot{V}(S, I) = [V_S \quad V_I] \begin{bmatrix} -\beta SI \\ \beta SI - \gamma I \end{bmatrix}$$

$$\dot{V}(S, I) = [0 \quad 1] \begin{bmatrix} -\beta SI \\ \beta SI - \gamma I \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} \dot{V}(S, I) &= \beta SI - \gamma I \\ &= I(\beta S - \gamma) \end{aligned}$$



Slika 4. Območji naraščanja in padanja okuženih oseb v odvisnosti od  $S(0)$ .



Slika 5. Obnašanje števila okuženih oseb glede na  $S = f\left(\frac{\gamma}{\beta}\right)$ .

**Definicija 4.3.** Osnovno reprodukcijsko število epidemiološkega SIR modela je  $R_0 = S(0)\frac{\beta}{\gamma}$ .

Za boljše razumevanje osnovnega reprodukcijskega števila bomo najprej analizirali prvi integral sistema (23), nato se bomo vrnili k analizi Liejevega smernega odvoda.

$$\begin{aligned} \frac{\dot{I}}{\dot{S}} &= \frac{\frac{dI}{dt}}{\frac{dS}{dt}} = I'(S) = \frac{(\beta S - \gamma)I}{-\beta SI} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S} & / \int \\ I(S) &= -S + \frac{\gamma}{\beta} \log(S) + S_0 + I_0 - \frac{\gamma}{\beta} \log(S_0) \\ 0 &= -1 + \frac{\gamma}{\beta S} \\ S &= \frac{\gamma}{\beta} \end{aligned}$$

Opazimo, da je v času  $t = 0$  naklon funkcije  $I(S)$  enak  $I'(S)|_{t=0} = -1 + \frac{1}{R_0}$ . Če je  $R_0 \leq 1$ , za vsak  $t > 0$  so vrednosti  $I(t) \leq I_0$ . V nasprotnem primeru, ko je  $R_0 > 1$ , za vsak  $t > 0$  so vrednosti  $I(t) > I_0$ , kar pomeni, da se bolezen razširja.

Kako je obnašanje bolezni odvisno od reprodukcijskega števila  $R_0$ , lahko interpretiramo tudi na naslednji način

$$(27) \quad R_0 = \frac{S(0)\beta}{\gamma} = \frac{S(0)\beta I(0)}{\gamma I(0)}.$$

Število vseh okuženih v času  $t = 0$  je  $S(0)I(0)\beta$  in  $\frac{1}{\gamma}$  po enačbi (22) predstavlja trajanje bolezni. Če je  $R_0 \leq 1$  pomeni, da je število okuženih majhno in bolezen izzveni (ni epidemije), v nasprotnem primeru pa število okuženih najprej narašča do vrednosti  $\max I(S)$ , nato začne upadati.

Torej osnovno reprodukcijsko število  $R_0$  je kazalec, ki nam pove, v kateri fazi razvoja je bolezen.

Nadaljujemo z analizo Liejevega odvoda na okolici fiksne točke,  $(S(0), 0)$ .

$$\begin{aligned} \dot{V}(S, I) &= I(\beta S - \gamma) \\ &= I(\beta S(0) - \gamma) \\ &= I(\beta S(0) - \frac{1}{R_0} S(0)\beta) \\ &= I\beta S(0)(1 - \frac{1}{R_0}) \\ \dot{V}(S, I) &\begin{cases} \leq 0 & : R_0 \leq 1 \\ > 0 & : R_0 > 1 \end{cases} \end{aligned}$$

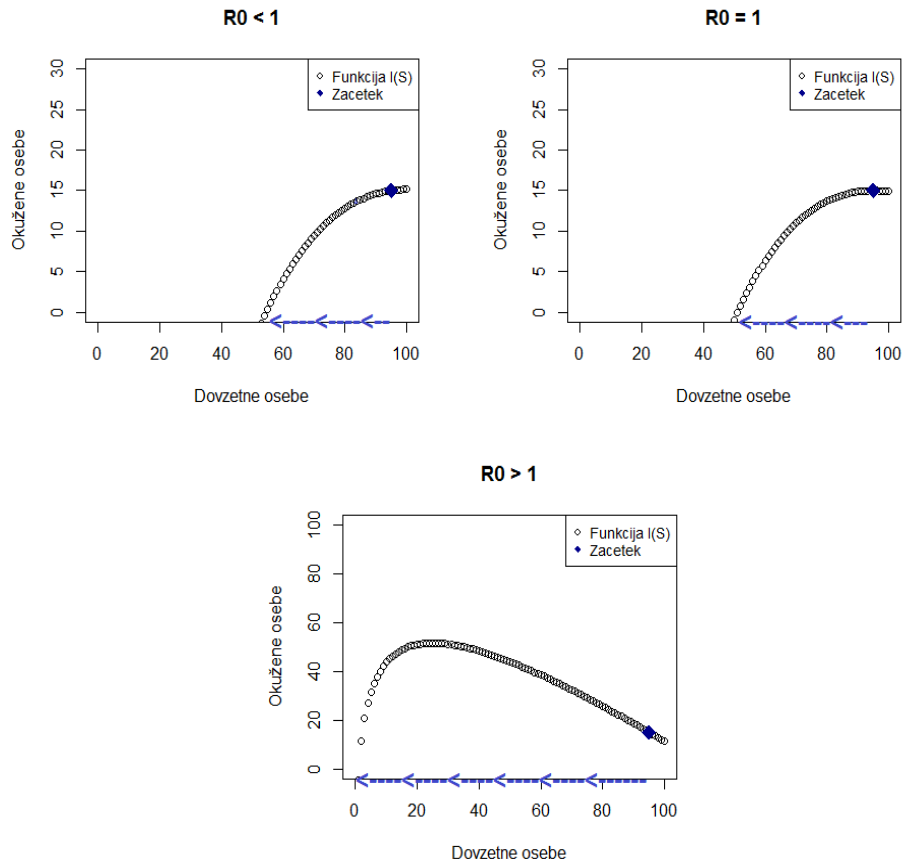
Liejev odvod nam pove, da se število okuženih zmanjšuje, ko je  $R_0 \leq 1$ . Tokovnica se bliža množici  $I = 0$ .

Obravnavajmo še primer, ko je  $R_0 > 1$ . Ker je velikost populacije omejena s številom  $N$ , je to tudi zgornja meja za število vseh okuženih oseb. Ugotovili smo, da funkcija  $I(S)$  ima lokalni ekstrem v točki  $(\gamma/\beta, I(\gamma/\beta))$ . Ker je

$I''(S) = -\gamma/\beta S^2 < 0$ , je lokalni ekstrem maksimum. Če je to tudi globalni maksimum, število okuženih narašča do vrednosti

$$I^* = -\gamma/\beta - \gamma/\beta \log(R_0) + S_0 + I_0,$$

nato začne upadati. Spreminjanje števila okuženih v odvisnosti od onovnega reprodukcijskega števila prikazujejo grafi na sliki 6.



Slika 6. Obnašanje bolezni v odvisnosti od osnovnega reprodukcijskega števila

#### 4.2. SIR model s cepljenjem.

SIR model s cepljenjem je modifikacija SIR modela brez cepljenja, ko poleg že definirane enosmerne prehajanja iz ene skupine v drugo, determiniranega s prehodnimi koeficienti  $\beta$  in  $\gamma$ , poznamo tudi direktni prehod znotraj epidemiološkega vzorca, in sicer

$$\underbrace{\text{Dovzeten}}_S \xrightarrow{v(t)} \underbrace{\text{Odporen}}_R.$$

V tem primeru je prehod določen s funkcijo  $v(t)$ , ki je podana s predpisom

$$v : [0, 52] \rightarrow \mathbb{R}$$

$$t \mapsto \begin{cases} V; & t_0 \leq t \leq t_1 \\ 0; & \text{sicer.} \end{cases}$$

Čas  $t_0$  predstavlja začetek cepljenja in čas  $t_1$  konec. V obdobju  $[t_0, t_1]$  je cepljenih  $V$  oseb. To pomeni, da poleg naravne odpornosti uvedemo tudi umetno odpornost za povečanje učinka čredne imunosti. Sedaj je obnašanje sistema definirano s sistemom diferencialnih enačb

$$(28) \quad \begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) - v(t), \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ R'(t) &= \gamma I(t) + v(t) \end{aligned}$$

Postopek matematične analize in ostale predpostavke modela ostanejo iste kot v SIR modelu brez cepljenja, saj SIR model s cepljenjem predstavlja zgolj pomik SIR modela brez cepljenja za konstanto  $V$  za  $t \in [t_0, t_1]$ , sicer sta modela ista.

## 5. KVANTITATIVNA ANALIZA

Analiza rezultatov se nanaša na modeliranje gripe z dinamičnimi in statičnimi modeli za primer Slovenije za obdobje, ki se začne 31.7.2012 in se konča 31.7.2013. Vsi podatki so normalizirani (velikosti 100000) in zaprtega tipa. Dobljeni so na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Ljubljani in obsegajo začetno število okuženih oseb, začetno število dovzetnih oseb ter strošek cepljenja.

Parametri stopnja razširjenosti gripe, stopnja učinkovitosti cepiva, stopnja nalezljivosti, stopnja naravnega okrevanja, stopnja potreb po nujni pomoči in stopnja potreb po osnovni zdravstveni pomoči so prevzeti iz modelov obravnavanih na primeru Španije za isto časovno obdobje, ker se v Sloveniji raziskave tovrstnega tipa ne izvajajo.

Po drugi strani sta si Slovenija in Španija zelo podobni po strukturi prebivalstva. Poleg demografskega profila imata Slovenija in Španija zelo podobne klimatske cone, kar je pomemben faktor pri razvoju in širjenju bolezni. Vse reference natančnih primerjav spadajo na konec in so označene s številkami [8], [9], [10].

Rezultati za primer Španije so prevzeti iz raziskovalnega članka *Dynamic modeling of infectious diseases (An application to the economic evaluation of influenza vaccination)*.

### 5.1. Kvantitativna analiza statičnih modelov.

Pri postavljanju statičnih modelov smo upoštevali naslednje podatke:

- velikost opazovane populacije  $N = 100000$
- število cepljenih oseb  $V = 4400$
- stopnja razširjenosti gripe  $i = 0.2$
- stopnja učinkovitosti cepiva  $\varepsilon = 0.67$
- stopnja cepljenja  $v = 0.06567$  (po enačbi (16))

Dobljeni rezultati so:

Slovenija	Statični model brez cepljenja	Statični model s cepljenjem
Zdrave osebe	80000	76480
Cepljene osebe	0	4400
Bolne osebe	20000	19120



Španija	Statični model brez cepljenja	Statični model s cepljenjem
Zdrave osebe	80000	69280
Cepljene osebe	0	13400
Bolne osebe	20000	17320

Tabela 4. Kvantitativna analiza statičnih modelov

**Komentar 5.1.** Ko bomo pozamezna stanja obravnavali s finančnega stališča, nas bo zanimalo predvsem število bolnih oseb, ki so potencialni uporabniki zdravstvenih storitev.

## 5.2. Kvantitativna analiza dinamičnih modelov.

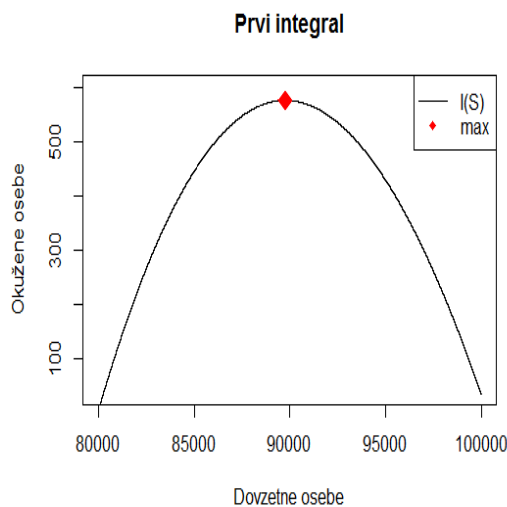
Pri postavljanju dinamičnih modelov smo upoštevali naslednje podatke:

- velikost populacije  $N = 100000$
- začetno število dovzetnih oseb  $S_0 = 99962$
- začetno število okuženih oseb  $I_0 = 38$
- stopnja nalezljivosti  $\beta = \frac{2}{89765}$
- stopnja naravnega okrevanja  $\gamma = 2$
- funkcija umetega okrevanja  $v(t) = \begin{cases} 4400, & 9 \leq t \leq 18 \\ 0, & \text{sicer} \end{cases}$

Najprej smo naredili globalno analizo podatkov. Začetno število okuženih oseb  $I_0 \gg 0$ , kar pomeni, da  $I_0$  ni v okolici stacionarne točke našega sistema in izrek Ljapunova o stabilnosti stacionarnih točk v tem primeru ne velja. Torej ne moremo trditi, da je  $I = 0$  stabilna stacionarna točka. To lahko še dodatno podpremo z izračunom osnovnega reprodukcijskega števila za opazovano obdobje

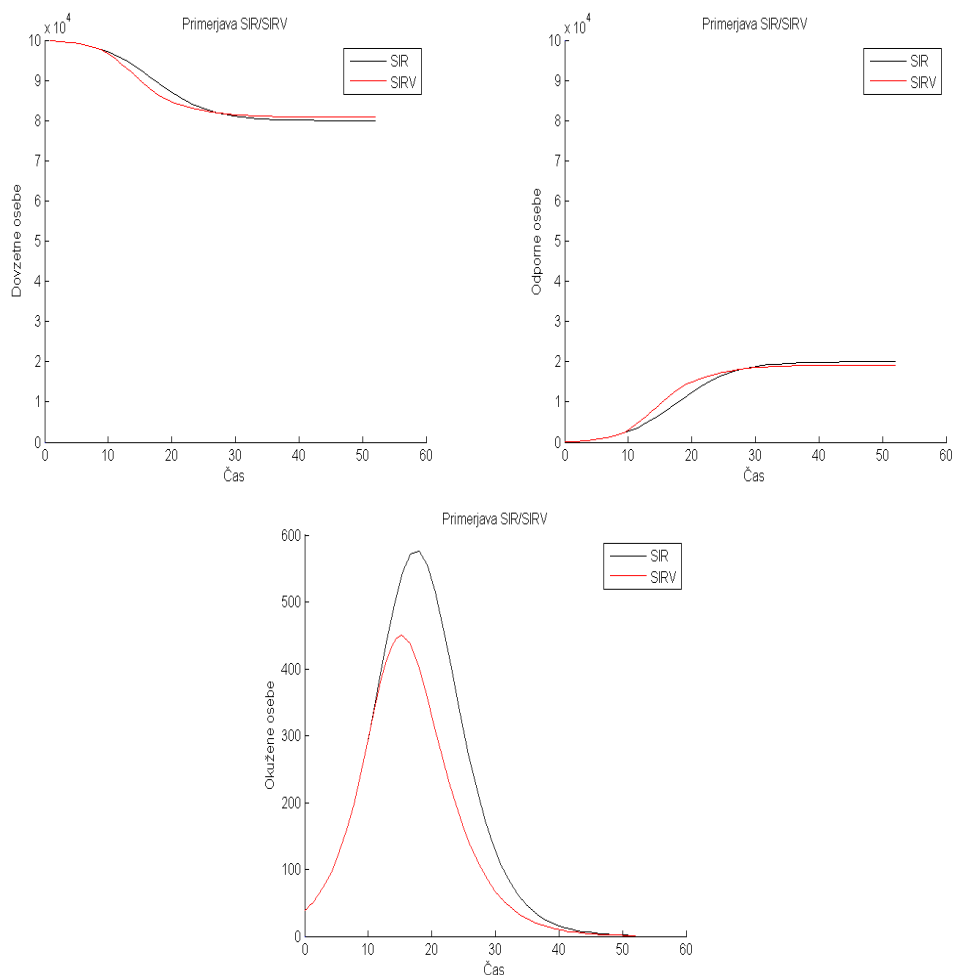
$$(29) \quad R_0 = \frac{99962 \frac{2}{89765}}{2} = 1.12.$$

Ker je  $R_0 > 1$ , je gripa epidemičnega tipa, zato smo analizirali še prvi integral sistema.



Slika 7. Prvi integral SIR modela in stabilnost števila okuženih oseb

Število okuženih oseb narašča do zgornje meje  $I^* = 576$ , nato začne upadati. Takrat je število dovzetnih  $S^* = 89765$  in število odpornih  $R^* = N - S^* - I^* = 459$ . Po globalni analizi smo nadaljevali z numerično analizo podatkov. Dobljeni rezultati:



Slika 8. Primerjava SIR modela brez cepljenja s SIR modelom s cepljenjem

**Komentar 5.2.** Opazimo, da cepljenje skrajša čas okužbe. To je najbolj vidno na grafu, ki ponazarja sprembo števila okuženih v odvisnosti od časa, saj je vodoravni prerez SIRV krivulje ožji od vodoravnega prereza SIR krivulje. Do istega zaključka pridemo tudi z analizo drugih dveh krivulj, kjer je v času cepljenja, med devetim in osemnajstim tednom, prehod v ustaljeno stanje bolj strm (hitrejši) pri SIRV krivulji.

Slovenija	SIR model brez cepljenja	SIR model s cepljenjem
Zdrave osebe	79981	80817
Cepljene osebe	0	4400
Bolne osebe	20019	14783

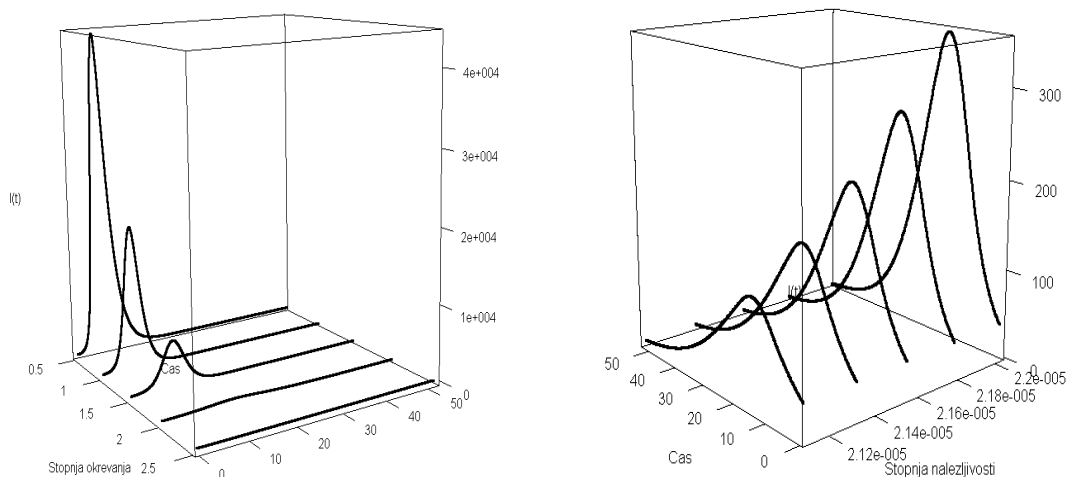
Španija	SIR model brez cepljenja	SIR model s cepljenjem
Zdrave osebe	80000	78127
Cepljene osebe	0	13400
Bolne osebe	20000	8473

Tabela 5. Kvantitativna analiza dinamičnih modelov

**Opomba 5.3.** Kljub izbiri istih parametrov kot v španskem modelu, pride do majhne nepričakovane razlike pri SIR modelu brez cepljenja. Razlog je bodisi različna izbira delitve časovnega vektorja in temu ustrezna konvergenca k rešitvi bodisi zaokroževanje zaradi lažjega računanja.

**Komentar 5.4.** Če se osredotočimo na primer Slovenije, opazimo učinek čredne imunosti. Število bolnih oseb se ne zmanjša le na račun cepljenja za 4400 ljudi, temveč tudi kot posledica čredne imunosti, in sicer za 836 ljudi.

Dodatno smo se ukvarjali z modeliranjem gripe s postopnim povečevanjem stopnje nalezljivosti  $\beta$  za 0.002 in stopnje okrevanja  $\gamma$  za 0.5. Opazovali smo le spremembo števila okuženih oseb.



Slika 9. Prikaz okuženih oseb za različne vrednosti  $\beta$  in  $\gamma$ .

Ko povečamo vrednost parametra  $\gamma$ , se trajanje bolezni skrajša in bolezen hitreje izgine, kar je vidno na prvem grafu.

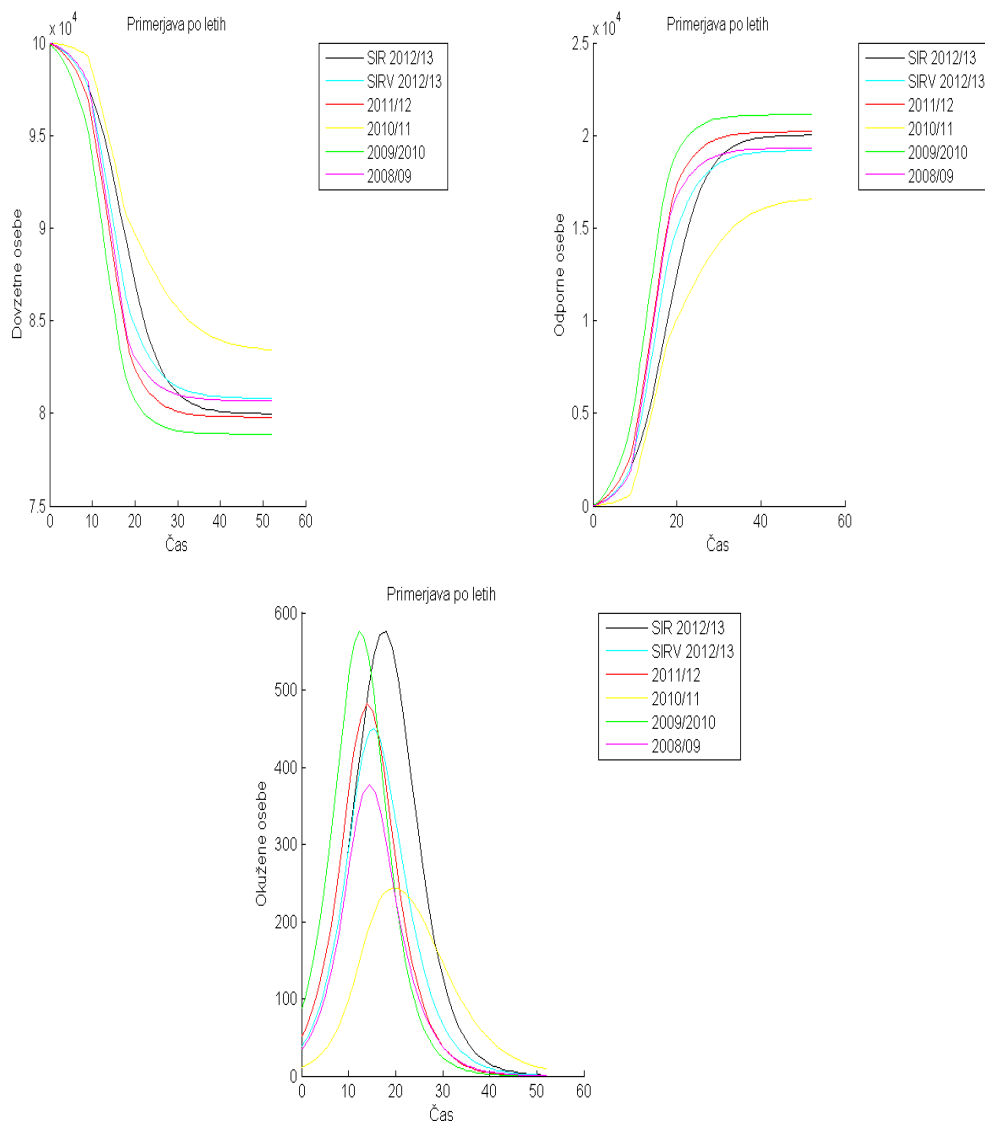
Na drugem grafu je vidno, da če se stopnja nalezljivosti poveča, se prav tako poveča število okuženih, saj je razširjanje gripe intenzivnejše.

Opazovali smo tudi obnašanje gripe za enoletna časovna obdobja z začetkom leta 2008 in koncem leta 2013. Za modeliranje smo uporabili naslednje podatke

Leto	2012/13	2011/12	2010/11	2009/10	2008/09
V	4400	5020	5530	4700	7415
$S_0$	99962	99949	99989	99914	99966
$I_0$	38	51	11	86	34

Tabela 6. Prikaz petletnih podatkov za Slovenijo

Dobljeni rezultati:



Slika 10. SIR model s cepljenjem za petletno obdobje

**Komentar 5.5.** Leta 2008/09 je število cepljenih oseb maksimalno, kar lahko razlagamo kot preventivno cepljenje oziroma povečano fazo budnosti zaradi nevarnosti, da bi nov virus H1N1 povzročil pandemijo. Učinkovitost cepljenja se v tem primeru kaže kot najkrajši čas okužbe.

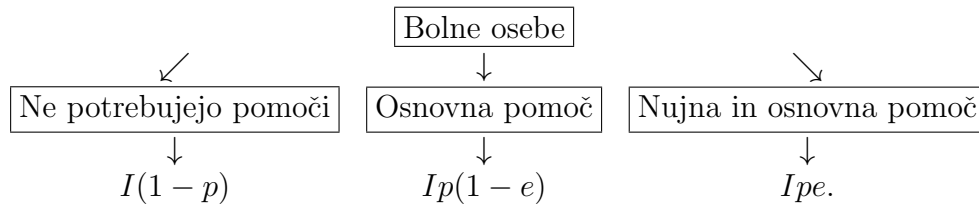
Največji izbruh gripe je bil leta 2009/10, ko število okuženih doseže maksimum. Nato sledi precej umirjeno obdobje 2010/11 z minimalnim številom okuženih oseb in najdaljšim časom okužbe.

## 6. FINANČNA ANALIZA

Finančna analiza obsega ocenjevanje prihrankov, ki so posledica učinka cepljenja in vpliva čredne imunosti. Pri tem smo upoštevali, da s finančnega stališča zdrave in cepljene osebe lahko uvrstimo v isto skupino, saj oni niso uporabniki zdravstvenih storitev.

Potencialni uporabniki zdravstvenih storitev so bolne osebe, ki so dodatno razdeljene

glede na potrebe po zdravstvenih storitvah. Poznamo tri osnovne podskupine bolnih oseb



Slika 11. Delitev bolnih oseb glede na povpraševanje po zdravstvenih storitvah

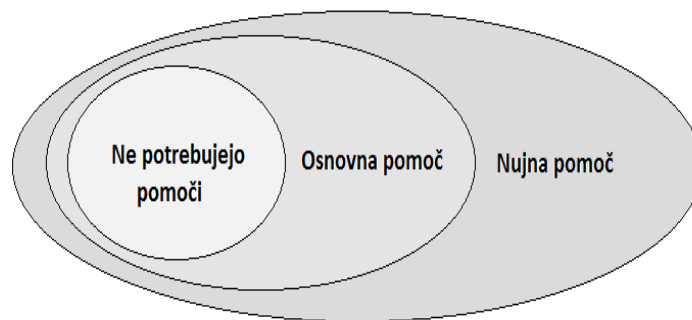
Parameter  $p$  je stopnja potreb po osnovni zdravstveni pomoči, medtem ko parameter  $e$  predstavlja stopnjo potreb po nujni zdravstveni pomoči. Ker se gripa razvija po fazah, vse bolne osebe, ki potrebujejo nujno zdravstveno pomoč, potrebujejo prav tako tudi osnovno.

Vsi podatki o cenah zdravstvenih storitev v Sloveniji za obdobje od 31.7.2012 do 31.7.2013 so dobljeni v Zdravstvenem domu v Grosupljem in so izraženi v evrski valuti. Finančna analiza za primer Španije je prevzeta iz že omenjenega članka. Skozi celotno analizo smo upoštevali naslednje podatke

Kategorija	Ne potrebujejo pomoči	Osnovna pomoč	Nujna pomoč
Cena	1.5	20	110.

Tabela 7. Cenik zdravstvenih storitev za obdobje 31.7.2012-31.7.2013

**Komentar 6.1.** Kategorija Ne potrebujejo pomoči obsega operativne in administrativne stroške.



Slika 12. Hiearhija potreb po zdravstveni pomoči

V kategoriji Osnovna pomoč so všeti administrativni in operativni stroški, medtem ko kategorija Nujna pomoč obsega poleg administrativnih in operativnih stroškov tudi stroške iz kategorije Osnovna pomoč.

Parametra  $p$  in  $e$  sta prevzeta iz finančne analize Španije, kjer je upoštevano, da le 10% bolnih oseb premaga okužbo brez zdravniške pomoči, izmed ostalih 90% bolnih oseb 6% potrebuje tudi nujno pomoč in 84% pa le osnovno.

Dobljeni rezultati:

<b>Slovenija</b>		<b>Statični model</b>		<b>Dinamični model</b>	
Cepljenje		Ne	Da	Ne	Da
Zdrave in cepljene osebe	Ne potrebujejo pomoči	80000	80880	79981	85217
Bolne osebe	Ne potrebujejo pomoči	3200	3059	3203	2365
	Osnovna pomoč	15792	15097	15807	11673
	Nujna in osnovna pomoč	1008	964	1009	745

<b>Španija</b>		<b>Statični model</b>		<b>Dinamični model</b>	
Cepljenje		Ne	Da	Ne	Da
Zdrave in cepljene osebe	Ne potrebujejo pomoči	80000	82680	80000	91527
Bolne osebe	Ne potrebujejo pomoči	3200	2771	3200	1356
	Osnovna pomoč	15792	13676	15792	6690
	Nujna in osnovna pomoč	1008	873	1008	427

Tabela 8. Kvantitativna analiza modelov glede na povpraševanje po zdravstvenih storitvah.

Dobljene kvantitativne rezultate bomo uporabili za finančno analizo:

<b>Slovenija</b>	<b>Dinamični model</b>	<b>Statični model</b>
Se izognejo bolezni (1)	5236	880
Se izognejo nujni zdravstveni pomoči (2)	264	44
Se izognejo osnovni zdravstveni pomoči (3)	8796	1478
Prihranek (1)	7854	1320
Prihranek (2)	29040	4840
Prihranek (3)	175920	29560
Skupni prihranek	212814	35720
Strošek cepljenja	154000	154000
Stopnja donosa	1.38	0.23

Tabela 9. Finančna analiza Slovenije

**Opomba 6.2.** Prihranki v tabeli 9. so oštevilčeni glede na kategorije, ki so v označene s številkami (1), (2), (3).

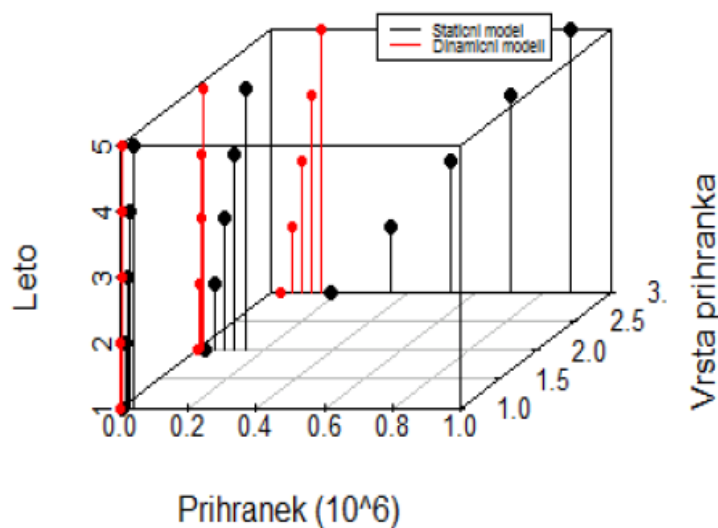
**Komentar 6.3.** Pri finančni analizi Slovenije smo upoštevali naslednje:

- Bolezni se izognejo le zdrave in cepljene osebe.
- Bolne osebe, ki ne potrebujejo pomoči, se oglasio v zdravstvenem domu, vendar ne prejmejo osnovne pomoči. V tem primeru ne privarčujemo 1.5 € po osebi.
- Strošek cepljenja je 35 € po osebi.
- Stopnja donosa je kvocient skupnega prihranka in celotnega stroška cepljenja.

Španija	Dinamični model	Statični model
Se izognejo bolezni (1)	11527	2680
Se izognejo nujni zdravstveni pomoči (2)	581	135
Se izognejo osnovni zdravstveni pomoči (3)	19366	4502
Prihranek (1)	17603	4093
Prihranek (2)	62569	14547
Prihranek (3)	263563	61278
Skupni prihranek	343735	79918
Strošek cepljenja	282400	282400
Stopnja donosa	1.22	0.28

Tabela 10. Finančna analiza Španije

**Komentar 6.4.** Opazimo, da se učinek čredne odpornosti s finančnega vidika na primeru Slovenije kaže v izrazito manjših prihrankih za statični model, ki predstavljajo približno 17%-prihranke dinamičnega modela. Med drugim to potrjuje tudi stopnja donosa, ki pravi, da pri dinamičnem modelu vsak 1 € investiran v cepljenje zaradi zmanjšanja potreb po zdravstvenih storitvah predstavlja povračilo 1.38 € oziroma 0.38 € čistega zaslужka. Če bi posameznike izolirali (ne bi obstajal stik med dovzetnimi, okuženimi in odpornimi osebami), je potemtakem cepljenje neprofitabilna investicija, saj vsak 1 € prinaša izgubo v višini 0.78 €.

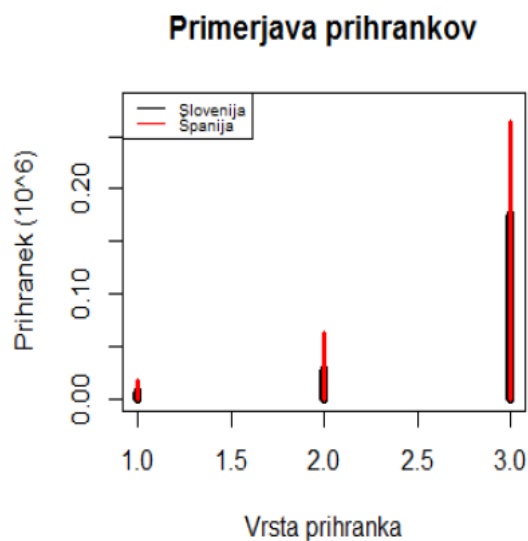


Slika 13. Spreminjanje prihrankov (1), (2), (3) za statični in dinamični model.

**Opomba 6.5.** Numerizacija prihrankov izhaja iz finančne analize Slovenije, ki je predstavljena v tabeli 9.

**Komentar 6.6.** Analiza čredne odpornosti za petletno obdobje kaže, da največ privarčujemo s prihranki iz tretje kategorije (Osnovna pomoč), saj se v tem primeru s spreminjanjem časa razpon med statičnim in dinamičnim modelom najbolj izrazito povečuje.

V praksi se statični modeli ne uporabljajo neposredno za modeliranje, temveč le za izražanje vpliva dinamike pri primerjavi z dinamičnimi modeli. Zato smo pri primerjavi Slovenije in Španije upoštevali analizo prihrankov dinamičnih modelov.



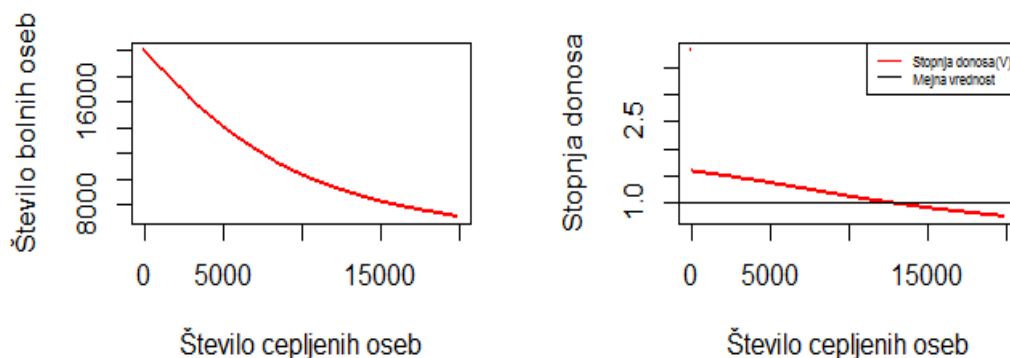
Slika 14. Različne kategorije prihrankov za Slovenijo in Španijo

**Komentar 6.7.** Najprej opazimo, da prihranki v Sloveniji predstavljajo približno 45%-prihrankov Španije. Do razlike pride, ker Španija več investira v cepljenje kot Slovenija, saj velja

$$(30) \quad \frac{V_{slo}}{V_{esp}} = \frac{4400}{13400} = 0.33.$$

Zaradi večjega števila cepljenih oseb se zmanjša verjetnost razširjanja gripe. Naivno bi pričakovali, da je posledično stopnja donosa v Španiji višja, vendar to ni res. Povračilo denarja, ki ga dobimo z investiranjem v Sloveniji je relativno gledano višje, ker so zdravstvene storitve dražje.

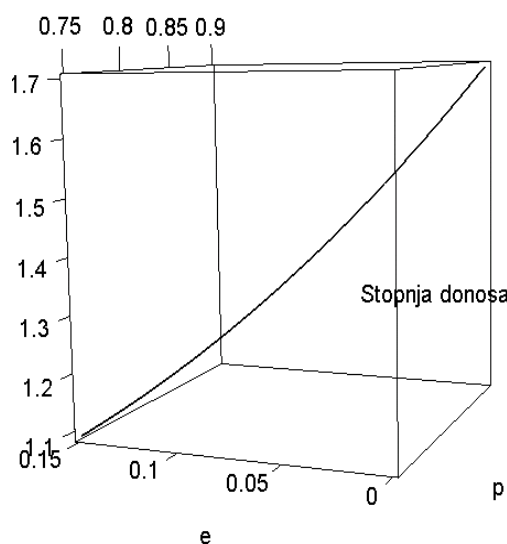
Opazili smo, da je za Slovenijo investiranje v cepljenje ugodno iz dveh razlogov, in sicer zaradi večjega učinka čredne odpornosti, ki je posledica takojšnjega povečanja števila odpornih oseb, in cenovnega odnosa med cepivom in plačilom zdravstvenih storitev.



Slika 15. Finančna in kvantitativna analiza števila cepljenih oseb.



Iz grafov lahko povzamemo kratek zaključek, da je investiranje v cepljenje optimalno le do določene meje, saj učinek čredne odpornosti lahko izkoriščamo vse do točke zasičenosti, dokler je naklon tangente na grafu  $I(V)$  po absolutni vrednosti večji od 1. Ko je v populaciji preveč odpornih oseb, investiranje v cepljenje predstavlja izgubo. Mejna točka profitabilnosti je  $V = 12300$ . Prav tako se moramo zavedati, da na stopnjo donosa vplivata parametra  $p$  in  $e$ , ki lahko iz leta v leto oscilirata.



Slika 16. Spreminjanje stopnje donosa v odvisnosti od  $p$  in  $e$ .

Če se razmerje med bolnimi osebami, ki potrebujejo zdravniško pomoč, in bolnimi osebami, ki zdravniške pomoči ne potrebujejo, ves čas ohranja, sklepamo, da se stopnja donosa povečuje z zmanjševanjem stopnje potreb po nujni zdravstveni pomoči, saj so storitve iz te kategorije 5.5-krat dražje od storitev iz kategorije osnovne pomoči.

Pri primerjavi Slovenije in Španije, kjer opazujemo razliko v cenah cepiv napram zdravstveni oskrbi, bomo predpostavili, da je delež cepljenih v Sloveniji enak kot v Španiji, cenik zdravstvenih storitev pa ostane nespremenjen.

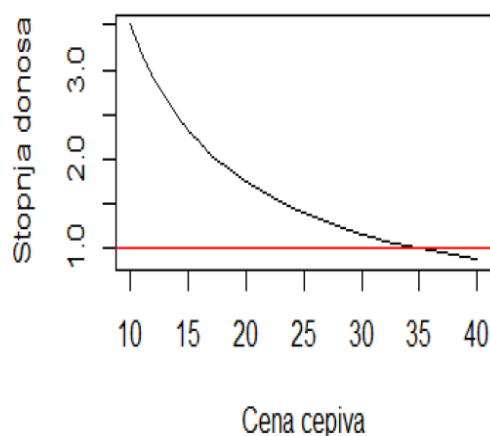
Slovenija	Dinamični model	Statični model
Se izognejo boleznim (1)	11527	2680
Se izognejo nujni zdravstveni pomoči (2)	581	135
Se izognejo osnovni zdravstveni pomoči (3)	19366	4502
Prihranek (1)	17290.5	4020
Prihranek (2)	63910	14850
Prihranek (3)	387320	90040
Skupni prihranek	468520.5	108910
Strošek cepljenja	469000	469000
Stopnja donosa	1	0.23

Tabela 11. Finančna analiza Slovenije za  $V = 13400$ .

Španija	Dinamični model	Statični model
Se izognejo boleznim (1)	11527	2680
Se izognejo nujni zdravstveni pomoči (2)	581	135
Se izognejo osnovni zdravstveni pomoči (3)	19366	4502
Prihranek (1)	17603	4093
Prihranek (2)	62569	14547
Prihranek (3)	263563	61278
Skupni prihranek	343735	79918
Strošek cepljenja	282400	282400
Stopnja donosa	1.22	0.28

Tabela 12. Finančna analiza Španije za  $V = 13400$ .

**Komentar 6.8.** Iz analize je razvidno, da so skupni prihranki v Sloveniji približno 1.36-krat višji kot v Španiji. S tem lahko potrdimo, da so zdravstvene storitve v Sloveniji dražje kot v Španiji. Nižja stopnja donosa v tem primeru ni le posledica višjega stroška cepljenja v Sloveniji. Potrebno se je zavedati, da  $V = 13400$  preseže mejno točko profitabilnosti.



Slika 17. Vpliv cene cepiva na stopnjo donosa

Pri nespremenjenem ceniku zdravstvenih storitev in deležu cepljenih, ki je enak kot v Španiji, je najvišja cena cepiva, pri kateri je investicija še profitabilna, 35 € po osebi.

Moramo se zavedati, da so vse analize narejene za normalizirano množico velikosti  $N = 100000$  zaradi strukture vhodnih podatkov in enostavnejše primerjave s španskimi modeli. Ker so obravnavani dinamični sistemi nelinearni, za dejanski vpogled v stanje moramo ponoviti vse analize za  $N = 2 \cdot 10^6$ . Zaradi nelinearnosti nam množenje dobljenih rezultatov s faktorjem 20 poda zgolj aproksimativne ocene.

## LITERATURA

- [1] F. Bauer, C. Castillo-Chavez, *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, 2012, strani 345-376, 420.
- [2] F. Brauer, P. Driessche, J. Wu *Mathematical Epidemiology*, 2008, strani 6-11, 55-60, 160-163.
- [3] G. Teschl, *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*
- [4] H. Amann, *Ordinary differential equations (An introduction to nonlinear analysis)*, 1990, strani: 198-210
- [5] <http://www.ivz.si/>, [ogled: 24.7.2014]
- [6] <http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza>, [ogled: 24.7.2014]
- [7] <http://en.wikipedia.org/wiki/Vaccination>, [ogled: 24.7.2014]
- [8] [http://www.indexmundi.com/slovenia/demographics\\_profile.html](http://www.indexmundi.com/slovenia/demographics_profile.html), [ogled: 5.9.2014]
- [9] [http://www.indexmundi.com/spain/demographics\\_profile.html](http://www.indexmundi.com/spain/demographics_profile.html), [ogled: 5.9.2014]
- [10] [http://en.wikipedia.org/wiki/Climate\\_of\\_Spain](http://en.wikipedia.org/wiki/Climate_of_Spain), [ogled: 5.9.2014]
- [11] J. Prezelj-Perman *Dinamični sistemi (Zapiski predavanj)*, ogled [7.7.2014], dostopno na: <http://ucilnica.fmf.uni-lj.si/pluginfile.php/18238/mod-resource/content/1/dinamicni-sistemi-2014.pdf>
- [12] L. Allen, *Introduction to Mathematical Biology*, 2006, strani 69-73, 176-191.
- [13] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical Models in Biology (Classics in Applied Mathematics)*, 2005, strani 242-256.
- [14] L. Perko, *Differential equations and dynamical systems*, 2001, strani 65-147
- [15] M. Hladnik, *Matematični modeli v biologiji (Zapiski predavanj)*, [ogled: 11.7.214] dostopno na: <http://www.fmf.uni-lj.si/hladnik/MaModeliBio/ModeliBio.pdf>
- [16] M. Keeling, *The mathematics of diseases*, University of Cambridge, 2001, [ogled: 23.11.2013] dostopno na: <http://plus.maths.org/content/mathematics-diseases>.
- [17] R. Pradas-Velasco, F. Antoniaz-Villar, M.P. Martinez-Zarate, *Dynamic Modelling of Infectious Diseases (An application to the economic evaluation of influenza vaccination)*, University of Álava Rioja, 2008