

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO IN FIZIKO

Matematika – 1. stopnja

Nika Eržen

**Epidemiološki model Kermack-McKendrick**

Delo diplomskega seminarja

Mentorica:izr. prof. dr. Barbara Drinovec Drnovšek

Ljubljana, 2015

## KAZALO

1. Uvod	4
1.1. Motivacija	4
2. Osnovni model Kermack-McKendrick	5
2.1. Predpostavke in izpeljava	5
2.2. Interpretacija epidemiološkega modela	7
2.3. Primer: Velika kuga v vasi Eyam	12
2.4. Model <i>SIR</i> z rojstvi in smrtmi	15
3. Različice modela <i>SIR</i>	17
3.1. <i>SI</i> model	18
3.2. <i>SIS</i> model	19
3.3. <i>SIRS</i> model	21
3.4. Model z zdravljenjem	24
4. Zaključek	28
Literatura	28

## Epidemiološki model Kermack-McKendrick

### POVZETEK

V diplomskem delu se v večji meri posvetimo epidemiološkemu modelu Kermack-McKendrick ali drugače poznanemu modelu *SIR*. Model izpeljemo, ga rešimo analitično in uporabimo na konkretnem primeru epidemije kuge v vasi Eyam v Angliji. Izpeljemo in analiziramo tudi enostavnejša epidemiološka modela *SI* in *SIS* in razširjene epidemiološke modele *SIR* z rojstvi in smrtmi, *SIRS* in model z zdravljenjem.

## Kermack-McKendrick epidemiological model

### ABSTRACT

In this thesis the main focus is Kermack-McKendrick epidemiological model, or *SIR* model for short. The *SIR* model is derived from simple assumptions, solved analytically and used in a real-life example of the Eyam plague epidemic. Simpler epidemiological models *SI* and *SIS* and more complicated epidemiological models *SIR* with vital dynamics, *SIRS* and treatment model are also derived and analysed.

**Math. Subj. Class. (2010):** 92D30

**Ključne besede:** epidemiološki model, *SIR*, *SI*, *SIS*, *SIRS*, model z zdravljenjem

**Keywords:** epidemiological model, *SIR*, *SI*, *SIS*, *SIRS*, treatment model

## 1. UVOD

V tem razdelku bomo poskusili čim boljše predstaviti zgodovinsko in osebno motivacijo izbrane teme. Za lažje razumevanje najprej pogledjmo, kaj je to epidemija in epidemiološki model. V SSKJ [12] preberemo, da je epidemija nenaden izbruh in hitro širjenje kake nalezljive bolezni. Omeniti je treba, da poznamo tudi termina pandemija in endemija. Pandemija je epidemija, ki zajame več pokrajin, držav ali celin naenkrat. Endemija pa je bolezen, omejena na določen kraj oziroma določeno področje in je tam stalno prisotna, zato je na primer malarija endemična bolezen v določenih predelih Afrike, izbruh malarije v ZDA, kjer ta bolezen ni tipična, pa je epidemija. Vsaka endemija se je razvila iz epidemije bolezni, ki je zajela določeno območje in se je zaradi določenih lastnosti in ustreznih pogojev na tem območju obdržala in postala endemična.

Neformalno je matematični model opis v naravi prisotnega sistema z uporabo matematičnega jezika in sredstev. Epidemiološki model je tako opis razvoja in poteka epidemije, s katerim želimo iz začetnega stanja sklepati na stanje v prihodnosti. Seveda obstajajo tudi posebni matematični modeli za pandemije, vendar se bomo posvetili le osnovnemu epidemiološkemu modelu in nekaterim njegovim različicam.

**1.1. Motivacija.** Zgodovinska motivacija za nastanek in razvoj epidemioloških modelov je seveda zdravstvene narave. Epidemije nastopijo hitro in terjajo veliko žrtev. Najbolj znana epidemija v preteklosti je najverjetneje epidemija kuge, ki se je, predvsem zaradi slabih higienskih pogojev, v katerih so živeli tisti čas, zelo hitro širila. Sredi 14. stoletja naj bi tako kuga, znana kot črna smrt, po določenih virih vzela življenje kar tretjini takratne evropske populacije.

To je le eden od primerov epidemij, ki so in še danes pestijo človeštvo. Naravna vprašanja, ki so se pojavila ob nastopu epidemij, so bila na primer

- koliko ljudi bo okuženih,
- kolikšno bo največje število ljudi, ki bodo potrebovali zdravstveno oskrbo,
- koliko časa bo epidemija trajala,
- kako bi razni ukrepi, kot je na primer karantena, spremenili potek bolezni.

Predvsem pa je bilo pomembno tudi vprašanje, ali bo epidemija sploh izbruhnila. Enega prvih matematičnih modelov, ki da odgovore na nekatera od zgoraj naštetih vprašanj, sta leta 1927 objavila McKendrick in Kermack [5]. Napovedi tega preprostega modela so se zelo približale dejanskemu obnašanju bolezni več opazovanih epidemij.

Tako kot v preteklosti tudi danes razvoj epidemioloških modelov poganja želja po boljših napovedih poteka epidemije in učinkih zdravljenja na bolezen. S tem izboljšamo zdravstveno oskrbo ter pripravljenost zdravstvenega osebja in ljudi samih na morebiten izbruh epidemije. Razširjeni modeli med drugimi vključujejo vplive cepljenja, karantene in geografske lege.

To je bila torej glavna motivacija za razvoj in nastanek epidemioloških modelov. Kaj pa motivacija za nastanek tega dela?

Matematika splošni populaciji predstavlja računanje, izobrazba na višji stopnji pa je polna teorije. Zato sem želela v svojem delu predstaviti nekaj, kar ni le računanje, a je vseeno uporabno tudi izven teorije. Epidemiološki modeli so se mi zdeli zanimivi, saj marsikdo ne bi pričakoval povezave med matematiko in epidemijami. Kot bomo kmalu videli, je ob pravilno zastavljenih vprašanjih povezava zelo naravna.

Matematična podlaga epidemioloških modelov temelji večinoma na teoriji diferencialnih enačb in nekaj malega verjetnosti. Vse potrebne definicije in izreke bomo zapisali sproti, ko jih bomo potrebovali. V nadaljevanju se bomo posvetili osnovnemu epidemiološkemu modelu, na grobo pa bomo opisali tudi nekatere njegove različice. Sam enostaven epidemiološki model bomo uporabili tudi na konkretnem zgodovinskem primeru. Temeljna literatura, ki se je bomo držali skozi celotno delo, je knjiga [1, poglavji 9 in 10].

## 2. OSNOVNI MODEL KERMACK-MCKENDRICK

V tem razdelku se bomo posvetili glavni temi diplomskega seminarja, tj. epidemiološkemu modelu Kermack-McKendrick. Populacijo predstavimo z množico velikosti  $N$ , ki jo razdelimo na množico dovzetnih  $\mathbf{S}$ , množico okuženih  $\mathbf{I}$  in množico odstranjenih  $\mathbf{R}$ , ter njim pripadajoče funkcije:

- $S(t)$ , ki označuje število oseb, dovzetnih za okužbo v času  $t$ ,
- $I(t)$ , ki označuje število okuženih oseb, ki lahko okužijo tudi druge, v času  $t$ ,
- $R(t)$ , ki označuje število odstranjenih oseb v času  $t$ .

**Opomba 2.1.** Oznake  $S$ ,  $I$  in  $R$  izhajajo iz začetnic angleških besed *susceptible*, *infected* in *removed*. V prevodu besede pomenijo: dovzeten, okužen in odstranjen.

**Opomba 2.2.** Odstranjene osebe so osebe, ki ne morejo okužiti druge osebe. To so lahko osebe, ki so bolezen že prebolele in so sedaj nanjo imune, so bile na bolezen imune že od začetka ali pa so bolezni podlegle.

**Opomba 2.3.** Vse tri zgoraj naštetih funkcije slikajo iz intervala  $[0, \infty)$  v množico naravnih števil  $\mathbb{N}$ , ki jo za potrebe numeričnega računanja razširimo na množico realnih števil  $\mathbb{R}$ .

S  $SIR$  označimo epidemiološki model, ki ustreza bolezni, pri kateri se oseba lahko okuži le enkrat, bolezen nato preboli in je nanjo stalno imuna ali pa zaradi bolezni umre. Posledično je prehod med množicami  $\mathbf{S}$ ,  $\mathbf{I}$  in  $\mathbf{R}$  enosmeren in brez preskokov. Iz množice dovzetnih se lahko oseba premakne le v množico okuženih in od tam le v množico odstranjenih. Iz množice odstranjenih se oseba ne premakne nikamor več. Obstajajo tudi epidemiološki modeli, prilagojeni drugim tipom bolezni. To so na primer modeli  $SIS$ ,  $SIRS$ ,  $SEIR$ , kjer med drugim imunosti ni ali pa je le začasna. Nekateri od teh modelov vključujejo tudi časovno obdobje od trenutka okuženosti do trenutka, ko je okuženi sposoben okužbo prenesti naprej. V tem razdelku se bomo ukvarjali le z najbolj enostavnim modelom, tj. modelom  $SIR$ . Omeniti je potrebno, da je epidemiološki model Kermack-McKendrick, kot ga poznamo danes in ki ga bomo obravnavali v tem delu, le poseben primer splošnega epidemiološkega modela. V splošnem modelu je namreč upoštevana tudi čas od začetka okužbe posameznika.

**2.1. Predpostavke in izpeljava.** Predpostavimo, da je celoten proces epidemije determinističen. To pomeni, da ne vsebuje nobenega naključnega dejavnika, odvisen je le od lastne preteklosti in vnaprej določenih predpostavk. Predpostavimo še, da so funkcije  $S(t)$ ,  $I(t)$  in  $R(t)$  diferenciable funkcije časa. Čas pa je neodvisna spremenljivka našega modela.

Spomnimo se, kaj pomeni, da je funkcija diferenciable (Globevnik in Brojan, [3, definicija 66]):

**Definicija 2.4.** Naj bo  $I$  okolica točke  $a$  v  $\mathbb{R}$ . Naj bo  $f : I \rightarrow \mathbb{R}$  funkcija, definirana v okolici točke  $a$ . Pravimo, da je funkcija  $f$  diferenciable v točki  $a$ , če obstaja

linearna funkcija  $\mathcal{L} : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ , da velja  $f(a+h) - f(a) = \mathcal{L}(h) + o_a(h)$ , kjer je  $\lim_{h \rightarrow 0} \frac{o_a(h)}{h} = 0$ .

**Opomba 2.5.** Na začetku izbruha, ko je število okuženih majhno, predpostavka o diferenciacijabilnosti ni veljavna.

Poleg predpostavk o determiniranosti epidemije in diferenciacijabilnosti funkcij  $S(t)$ ,  $I(t)$  in  $R(t)$  moramo predpostaviti še naslednje:

- Član populacije je v povprečju v zadostnem stiku za prenos okužbe z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto.
- Okuženi zapustijo množico okuženih s hitrostjo  $\alpha I$ .
- V populaciji ni niti vstopov niti izstopov. Posledično je velikost populacije vedno enaka  $N$ .

Sedaj imamo vse predpostavke, ki so potrebne za izpeljavo enostavnega epidemiološkega modela Kermack-McKendrick. Omenimo lahko, da je v zadnji predpostavki skrito dejstvo, da je proces epidemije tako hiter, da lahko rojstva in smrti iz drugih razlogov zanemarimo.

Začnimo s prevodom predpostavk v matematični jezik. Prvo predpostavko lahko razumemo na dva načina:

- predstavnik množice  $\mathbf{S}$  je v stiku, zadostnem za prenos okužbe, z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto. Verjetnost, da je predstavnik množice  $\mathbf{S}$  v stiku s predstavnikom množice  $\mathbf{I}$ , je  $\frac{I}{N}$ . Torej je število novo okuženih na predstavnika množice  $\mathbf{S}$  enako  $\beta N \frac{I}{N} = \beta I$ . Zato je skupno število na novo okuženih na časovno enoto enako  $\beta I S$ .
- predstavnik množice  $\mathbf{I}$  je v stiku, zadostnem za prenos okužbe, z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto. Verjetnost, da je predstavnik množice  $\mathbf{I}$  v stiku s predstavnikom množice  $\mathbf{S}$ , je  $\frac{S}{N}$ . Torej je število novo okuženih na predstavnika množice  $\mathbf{I}$  enako  $\beta N \frac{S}{N} = \beta S$ . Zato je skupno število na novo okuženih na časovno enoto enako  $\beta S I$ .

**Opomba 2.6.** Opazimo, da sta rezultata enaka ne glede na to, katero interpretacijo izberemo. Pri nekaterih drugih epidemioloških modelih se lahko rezultata razlikujeta, za nadaljnjo uporabo pa je eden boljši od drugega. Kateri, je odvisno od primera, ki ga opazujemo.

Spremembo števila predstavnikov množice  $\mathbf{S}$  na časovno enoto lahko opišemo z naslednjo diferencialno enačbo:

$$(1) \quad S' = -\beta SI.$$

Druga predpostavka nam pove, da se število okuženih na časovno enoto zmanjša za  $\alpha I$ . Ne smemo pozabiti na prvo predpostavko, ki pravi, da je število na novo okuženih na časovno enoto enako  $\beta SI$ . Za toliko se torej na časovno enoto poveča število okuženih. To pomeni, da je sprememba števila okuženih na časovno enoto enaka

$$(2) \quad I' = \beta SI - \alpha I.$$

Iz zadnje predpostavke dobimo enačbo

$$S(t) + I(t) + R(t) = N,$$

ki velja za vsak  $t$ . Iz te enačbe pa potem sledi

$$S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0.$$

Upoštevaajoč zgornjo enačbo, iz enačb (1) in (2) sledi

$$(3) \quad R' = \alpha I.$$

Iz enačb (1), (2) in (3) sestavimo sistem diferencialnih enačb

$$(4) \quad \begin{aligned} S' &= -\beta SI \\ I' &= \beta SI - \alpha I \\ R' &= \alpha I \end{aligned}$$

z začetnimi pogoji  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$  in  $S_0 + I_0 = N$ . Ta sistem imenujemo epidemiološki model Kermack-McKendrick ali krajše model *SIR*.

**Opomba 2.7.**  $R(0)$  lahko postavimo na 0, ker število odstranjenih ne vpliva na nadaljnji potek epidemije. Če je torej kakšna oseba v času  $t = 0$  imuna na to bolezen, jo zanemarimo in v populacijo vključimo le v trenutku  $t = 0$  dovzetne in okužene osebe.

Za sistem diferencialnih enačb bi zadoščalo vzeti le enačbi (1) in (2), saj poznamo zvezo med  $S$ ,  $I$  in  $R$ . Zaradi preglednosti vzamemo za sistem diferencialnih enačb kar vse tri enačbe.

**2.2. Interpretacija epidemiološkega modela.** Epidemiološki model (4) s podanimi  $\alpha$ ,  $\beta$  in začetnimi pogoji bi lahko rešili s pomočjo računalniškega programa, ki zna reševati diferencialne enačbe. Ker pa je sistem zelo enostaven, ga lahko rešujemo tudi analitično. V nadaljevanju se vprašamo, koliko časa v povprečju je oseba v množici okuženih. Odgovor na to vprašanje se skriva v drugi predpostavki, zato si jo oglejmo še enkrat.

- Okuženi zapustijo množico okuženih s hitrostjo  $\alpha I$ .

Definirajmo slučajno spremenljivko  $Z$ , ki predstavlja število časovnih enot od okužbe do okrevanja ali smrti posameznika. Naš cilj bo določiti porazdelitev te slučajne spremenljivke in njeno pričakovano vrednost.

Vzemimo skupino posameznikov, ki so bili vsi okuženi ob istem času. Označimo nato z  $u(s)$  število teh posameznikov, ki so še vedno okuženi po  $s$  časovnih enotah. Sprememba vrednosti funkcije  $u$  na časovno enoto je enaka

$$u' = -\alpha u.$$

To je navadna diferencialna enačba z ločljivima spremenljivkama, njena rešitev je  $u(s) = Ce^{-\alpha s}$ . Ker v času  $t = 0$  velja  $C = u(0)$ , se enačba prepíše v  $u(s) = u(0)e^{-\alpha s}$ . Torej je po  $s$  časovnih enotah okuženih še  $u(0)e^{-\alpha s}$  posameznikov, ki so bili vsi okuženi ob istem času. Verjetnost, da je posameznik še okužen  $s$  časovnih enot po okužbi, je potem enaka

$$P(Z \leq s) = 1 - P(Z \geq s) = 1 - \frac{u(s)}{u(0)} = 1 - e^{-\alpha s}.$$

Sedaj lahko zapišemo kumulativno porazdelitveno funkcijo

$$F(s) = \begin{cases} 1 - e^{-\alpha s} & , s \geq 0 \\ 0 & , s \leq 0 \end{cases}.$$

Opazimo, da ima slučajna spremenljivka  $Z$  eksponentno porazdelitev s parametrom  $\alpha$ . Njena pričakovana vrednost je enaka  $\frac{1}{\alpha}$ . Izračunali smo torej, da je časovna perioda okuženosti porazdeljena eksponentno s pričakovano vrednostjo  $\frac{1}{\alpha}$ . To pomeni, da je posameznik v povprečju okužen  $\frac{1}{\alpha}$  časovnih enot.

Pomembno vprašanje epidemije je tudi, ali bo epidemija sploh nastopila? Predstavljeni model da odgovor tudi na to vprašanje. Predpostavimo, da imamo majhno množico okuženih, ki z dovzetnimi tvorijo populacijo velikosti  $N$ . Opazimo, da lahko sestavimo smiseln model le, če sta tako  $S$  kot  $I$  nenegativni funkciji za vsak  $t$ , saj število ljudi ne more biti negativno. Če funkcija  $S$  doseže vrednost 0, to pomeni, da so vsi predstavniki populacije že zboleli, ostali pa so le tisti, ki so bolezen že preboleli ali ki so okuženi. Če funkcija  $I$  doseže vrednost 0, pa to pomeni, da ni več nobenega predstavnika množice okuženih, ki bi lahko okužil dovzetne. Predpostavimo, da je v primeru, da se zgodi slednje, epidemije konec.

Očitno velja, da je  $S'(t) \leq 0$  za vse  $t$ , saj v množico  $\mathbf{S}$  ni vstopanj, temveč le izstopanja, zato funkcija  $S$  pada povsod, kjer je definirana. Pogoj za  $I'(t) \geq 0$  pa dobimo iz osnovnega epidemiološkega modela (4). Ta pravi, da velja  $I' = (\beta S - \alpha)I$ , zato je pogoj  $I'(t) \geq 0$  ekvivalenten pogoju  $S(t) \geq \frac{\alpha}{\beta}$ . Pri tem smo upoštevali, da je  $I$  nenegativna in da se naš postopek še ni zaključil, torej je  $I(t) > 0$ . Funkcija  $I$  je v času  $t$  strogo naraščajoča, če je  $S(t) > \frac{\alpha}{\beta}$ . Kasneje bomo pokazali, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ , zato bo morala funkcija  $I$  nekje začeti padati. Na vprašanje, ali bo epidemija nastopila ali ne, lahko odgovorimo zelo enostavno. Če je  $S_0 \leq \frac{\alpha}{\beta}$ , epidemije ne bo, saj bo število okuženih padalo. Če je  $S_0 > \frac{\alpha}{\beta}$ , pa bo epidemija nastopila. Število okuženih bo naraščalo, dokler ne bo v času  $t$ , ko bo  $S(t) = \frac{\alpha}{\beta}$ , doseglo svojega maksimuma, nato pa bo začelo padati. Spomnimo se, da smo s  $S_0$  označili število dovzetnih članov populacije ob začetku našega postopka.

**Definicija 2.8.** Naj bo dovzetna celotna populacija velikosti  $N$ . *Osnovno reprodukcijsko število* je število vseh oseb, ki jih okuženi posameznik okuži v času, ko je kužen.

Posameznik je v povprečju kužen  $\frac{1}{\alpha}$  časovnih enot, okuži pa  $\beta N$  oseb na časovno enoto. Po zgornji definiciji je osnovno reprodukcijsko število enako  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha}$ .

**Opomba 2.9.** V nekaterih virih je osnovno reprodukcijsko število enako  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S_0}{\alpha}$ . V primeru, da bolezen v populacijo prinese nečlan populacije, je na začetku postopka dovzetna celotna populacija. Zato je  $S_0 = N$  in definiciji osnovnega reprodukcijskega števila ujemata. V splošnem pa vedno velja, da je na začetku postopka  $S_0 \approx N$ .

Sedaj znamo z našim modelom že določiti, ali bo epidemija nastopila ali ne. Kako pa je z maksimalnim številom obolelih? Odgovor na to vprašanje bomo izvedeli tako, da bomo poskusili poiskati zvezo med  $S(t)$  in  $I(t)$ . Poglejmo si še enkrat



epidemiološki model *SIR* (4):

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI \\ I' &= \beta SI - \alpha I \\ R' &= \alpha I. \end{aligned}$$

Opazimo, da lahko prvi dve enačbi seštejemo in tako dobimo  $S' + I' = -\alpha I$ . Torej je

$$(5) \quad I = -\frac{S' + I'}{\alpha}.$$

Nato rešujemo prvo diferencialno enačbo sistema (4). Najprej ločimo funkciji  $S(t)$  in  $I(t)$

$$\frac{S'(t)}{S(t)} = -\beta I(t).$$

Z integracijo v mejah se enakost ohrani.

$$\begin{aligned} \int_0^t \frac{S'(\xi)d\xi}{S(\xi)} &= -\beta \int_0^t I(\xi)d\xi \\ \ln \frac{S_0}{S(t)} &= \beta \int_0^t I(\xi)d\xi \end{aligned}$$

Vstavimo  $I$  iz enačbe (5) in dobimo

$$\ln \frac{S_0}{S(t)} = -\frac{\beta}{\alpha} \int_0^t (S'(\xi) + I'(\xi))d\xi.$$

Izračunajmo sedaj, koliko je  $\int_0^t (S'(\xi) + I'(\xi))d\xi$ :

$$\int_0^t (S'(\xi) + I'(\xi))d\xi = (S(\xi) + I(\xi))\Big|_0^t = S(t) + I(t) - N.$$

Uporabimo zgornjo enačbo, da dokončamo naš izračun:

$$(6) \quad \ln \frac{S_0}{S(t)} = \frac{\beta}{\alpha} (N - S(t) - I(t))$$

Izrazimo iz te enačbe  $I(t)$ :

$$I(t) = N - S(t) - \frac{\alpha}{\beta} \ln \frac{S_0}{S(t)}.$$

Vemo, da je maksimum  $I(t)$  dosežen, ko je  $S(t) = \frac{\alpha}{\beta}$ . Torej je največje število obolelih enako

$$I_{\max}(t) = N - \frac{\alpha}{\beta} - \frac{\alpha}{\beta} \ln \frac{\beta S_0}{\alpha}.$$

Ko v enačbi (6) pošljemo  $t \rightarrow \infty$ , dobimo enačbo:

$$(7) \quad \ln \frac{S_0}{S_\infty} = -\frac{\beta}{\alpha} (S_\infty + I_\infty - N),$$

kjer je  $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ , podobno za  $I_\infty$  in  $R_\infty$ . Na tem mestu razložimo, zakaj limite v neskončnosti obstajajo. Ker je funkcija  $S$  padajoča in navzdol omejena z

0,  $S_\infty < \infty$  obstaja. Podobno obstaja  $R_\infty < \infty$ , saj je funkcija  $R$  naraščajoča in navzgor omejena z  $N$ . Torej obstaja tudi  $I_\infty < \infty$ , saj je  $I_\infty = N - S_\infty - R_\infty$ . Pokazali bomo, da je  $I_\infty = 0$ . Pri tem si bomo pomagali z naslednjo trditvijo.

**Trditev 2.10.** *Naj bo  $N \in \mathbb{R}$  in  $f : [0, \infty) \rightarrow [0, N]$  zvezno odvedljiva monotona funkcija in naj  $\lim_{t \rightarrow \infty} f'(t)$  obstaja. Potem je  $\lim_{t \rightarrow \infty} f'(t) = 0$ .*

*Dokaz.* Ker je funkcija  $f$  zvezna, monotona in navzgor omejena z  $N$ , ima končno limito  $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t)$ , označimo jo z  $f_\infty$ . Ker ta limita obstaja in je končna, velja, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{f(t) - f_\infty}{t} = \lim_{t \rightarrow \infty} \left( \frac{f(t)}{t} - \frac{f_\infty}{t} \right) = 0$ . Po drugi strani pa lahko za izračun iste limite lahko uporabimo l'Hôpitalovo pravilo in dobimo  $0 = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{f(t) - f_\infty}{t} = \lim_{t \rightarrow \infty} f'(t)$ .  $\square$

Po zadnji enačbi v modelu  $SIR$  (4) velja  $\lim_{t \rightarrow \infty} R'(t) = \alpha I_\infty$ . Ker  $I_\infty$  obstaja, obstaja tudi  $\lim_{t \rightarrow \infty} R'(t)$ . Po zgornji trditvi sledi, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} R'(t) = 0$ , in zato je  $I_\infty = 0$ . Enačba (7) se posledično prepiše v

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = -\frac{\beta}{\alpha} (S_\infty - N) = \mathcal{R}_0 \left( 1 - \frac{S_\infty}{N} \right).$$

**Definicija 2.11.** Enačbo

$$(8) \quad \ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_0 \left( 1 - \frac{S_\infty}{N} \right)$$

imenujemo *končno razmerje velikosti*. Vrednost  $1 - \frac{S_\infty}{N}$  pa imenujemo *stopnja napada*.

**Opomba 2.12.** V viru [1, stran 354], je dokaz, da je  $I_\infty = 0$ , nepopoln. Ideja za opisani postopek je vzeta iz vira [13, razdelek 2.2.1].

Oglejmo si sedaj fazni portret na sliki 1. Dobimo ga tako, da si ogledamo prvi dve enačbi modela  $SIR$  (4)

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI \\ I' &= \beta SI - \alpha I. \end{aligned}$$

**Lema 2.13.** *Naj bo  $\vec{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$  in  $y_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  za  $i = 1, 2, \dots, n$ . Naj bo  $\vec{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$  in  $f_i : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  zvezno odvedljive funkcije za  $i = 1, 2, \dots, n$ . Naj bo  $\vec{y}(t)$  rešitev sistema diferencialnih enačb  $\vec{y}' = \vec{f}(\vec{y})$  z limito  $\lim_{t \rightarrow \infty} \vec{y}(t) = \vec{y}_0$ . Potem je  $\vec{y}_0$  kritična točka sistema.*

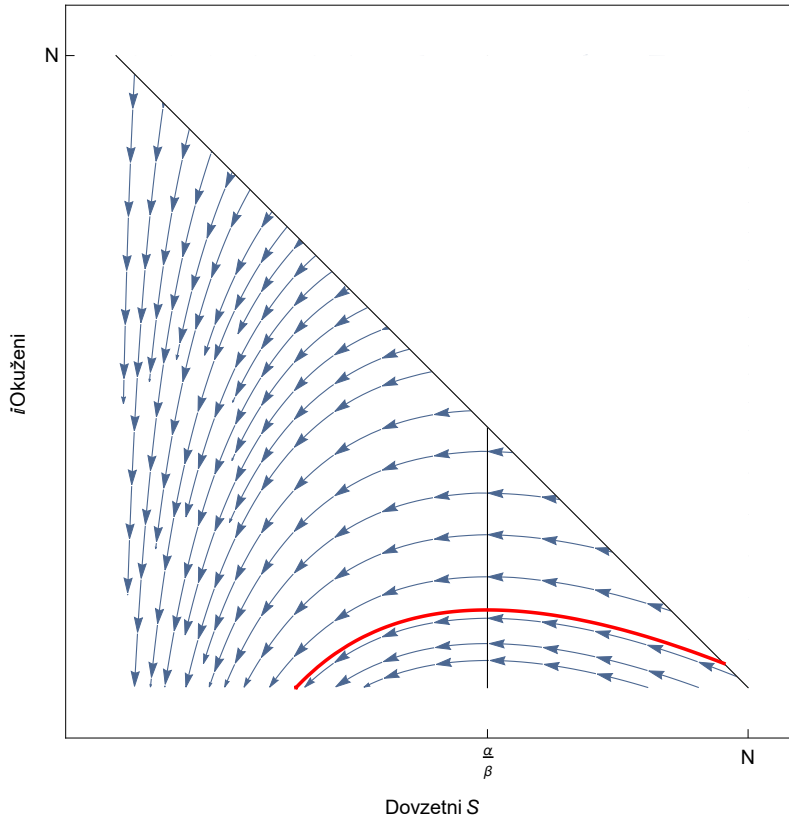
*Dokaz.* Točka  $\vec{y}_0$  je kritična točka sistema  $\vec{y}' = \vec{f}(\vec{y})$ , če velja  $\vec{f}(\vec{y}_0) = 0$ .

Naj bo  $h > 0$ . Ker velja, da je limita razlik  $\lim_{t \rightarrow \infty} (\vec{y}(t+h) - \vec{y}(t))$  enaka razliki limit  $\lim_{t \rightarrow \infty} \vec{y}(t+h) - \lim_{t \rightarrow \infty} \vec{y}(t)$ , je  $\lim_{t \rightarrow \infty} (\vec{y}(t+h) - \vec{y}(t)) = 0$ . Po Lagrangeevem izreku velja, da je  $\vec{y}_i(t+h) - \vec{y}_i(t) = h \vec{f}_i(\vec{y}_i(\tilde{t}))$ , kjer je  $\tilde{t} \in (t, t+h)$ . Torej je  $0 = \lim_{t \rightarrow \infty} (\vec{y}(t+h) - \vec{y}(t)) = h \lim_{t \rightarrow \infty} \vec{f}(\vec{y}(\tilde{t}))$ . Ko gre  $t \rightarrow \infty$ , gre tudi  $\tilde{t} \rightarrow \infty$ , saj je  $\tilde{t} \in (t, t+h)$ . Zato je  $0 = h \vec{f}(\vec{y}_0)$  in  $\vec{f}(\vec{y}_0) = 0$ .  $\square$

Po zgornji lemi ([6, Lema 6.7]) je točka  $(S_\infty, 0)$  kritična točka zgornjega sistema. Pokazali bomo, da je tudi edina. Recimo, da obstaja kritična točka  $(S(b), I(b))$  tega sistema, za katero je  $I(b) \neq 0$ . Ker mora veljati  $-\beta S(b)I(b) = 0$ , sledi, da je

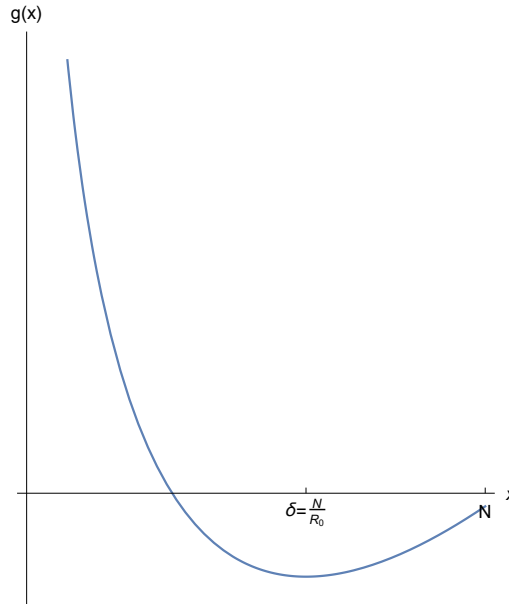
$S(b) = 0$ , in potem  $\beta S(b)I(b) - \alpha I(b)$  ni enako 0. Zato  $(S(b), I(b))$  ne more biti kritična točka zgorjnjega sistema.

Fazni portret na sliki 1 prikazuje število okuženih v času  $t$  v odvisnosti od števila dovzetnih v času  $t$ . Navpična črta je ravno vrednost  $\frac{\alpha}{\beta}$ , na poševni črti pa se vrednosti  $S(0)$  in  $I(0)$  seštejeta v velikost populacije  $N$ . Na poševnici sta torej začetna podatka in začetek naše trajektorije. Vemo, da smer poljubne trajektorije kaže iz desne proti levi, saj smo pokazali, da število dovzetnih s časom pada. Če začetna točka trajektorije leži na levi strani navpičnice ali na navpičnici, to pomeni, da je  $S_0 \leq \frac{\alpha}{\beta}$ . Pokazali smo, da v tem primeru epidemija ne nastopi in število okuženih s časom pada. Če začetna točka trajektorije leži na desni strani navpičnice, pa epidemija nastopi. Pokazali smo, da se število okuženih večja, dokler ne doseže svojega maksimuma, ko je  $S(t) = \frac{\alpha}{\beta}$ . Po doseženem maksimumu začne število okuženih padati. Ker smo pokazali tudi, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$  in da je točka  $(S_\infty, 0)$  edina kritična točka sistema, vemo, da gre v obeh navedenih primerih število okuženih proti ničli. Če upoštevamo še, da velja  $S(t) + I(t) + R(t) = N$  za vsak  $t$  in zato tudi  $S(t) + I(t) \leq N$  za vsak  $t$ , lahko narišemo želeni fazni portret na sliki 1.



SLIKA 1. Fazni portret števila okuženih v odvisnosti od števila dovzetnih.

Za zaključek tega poglavja preverimo še, da ima končno razmerje velikosti (8) vedno enolično rešitev  $S_\infty$  ob zaključku epidemije. S tem bomo pokazali, da na podlagi podatkov  $S_0$ ,  $S_\infty$  in  $N$  lahko enolično izračunamo  $\mathcal{R}_0$ . Najprej vpeljimo funkcijo  $g(x) = \ln \frac{S_0}{x} - \mathcal{R}_0(1 - \frac{x}{N})$ . Ničle te funkcije so rešitve enačbe končnega razmerja velikosti. Definijsko območje funkcije  $g$  je  $[0, N]$ . Točka  $\delta = \frac{N}{\mathcal{R}_0}$  je stacionarna točka te funkcije. Na intervalu  $(0, \delta)$  funkcija  $g(x)$  strogo pada. Ker je



SLIKA 2. Skica grafa  $g(x)$ .

$\lim_{x \downarrow 0} g(x) = \infty$ , je vrednost funkcije  $g$  v bližini 0 strogo pozitivna. V točki  $\delta$  pa je vrednost funkcije  $g$  strogo manjša od 0, saj je

$$g(\delta) = \ln \frac{S_0}{\delta} - \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{\delta}{N}\right) \leq \ln \frac{N}{\delta} - \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{\delta}{N}\right) = \ln \mathcal{R}_0 - (\mathcal{R}_0 - 1)$$

in velja  $\ln(x) < x - 1$  za vsak  $x \neq 1$  in  $x > 0$ . Torej je na intervalu  $(0, \delta)$  natanko ena ničla. Na intervalu  $(\delta, N)$  ničle ni, saj je tu funkcija strogo naraščajoča, v  $\delta$  je vrednost funkcije negativna, velja pa tudi, da je

$$\lim_{x \uparrow N} g(x) = \lim_{x \uparrow N} \left( \ln \frac{S_0}{x} - \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{x}{N}\right) \right) \leq 0.$$

Če upoštevamo še, da je  $S_0 < N$ , vidimo, da  $g(N) \neq 0$ . Velja torej, da ima funkcija  $g(x)$  eno samo ničlo, posledično pa ima enačba za končno razmerje velikosti enolično rešitev.

**Opomba 2.14.** Predpostavili smo, da je  $\mathcal{R}_0 > 1$ . V primeru, da je  $\mathcal{R}_0 < 1$ , je funkcija  $g$  strogo padajoča, saj je  $\delta = \frac{N}{\mathcal{R}_0} > N$  in je zato celotno definicijsko območje funkcije  $g$  vsebovano v intervalu  $(0, \delta)$ , kjer je funkcija strogo padajoča.

**2.3. Primer: Velika kuga v vasi Eyam.** Uporabo modela *SIR* prikažemo s primerom. Opozoriti je treba, da je koeficiente  $\alpha$  in  $\beta$  težko določiti vnaprej. Veliko lažje je pogledati primer epidemije, ki se je že zaključila in za katero imamo dovolj podatkov, iz katerih ju potem lahko razberemo. Za primer bomo uporabili epidemijo velike kuge v vasi Eyam, ki se je začela leta 1665, končala leto kasneje in je ena najbolj dokumentiranih epidemij kuge. Za obravnavo je pomembno tudi dejstvo, da so vasico Eyam, ki leži blizu Sheffielda v Angliji, za obdobje epidemije izolirali, da se epidemija ne bi širila naprej. Iz podrobne dokumentacije bomo razbrali faktorja  $\alpha$  in  $\beta$ , velikost populacije  $N$  in začetno število obolelih  $I_0$ . Zaradi izolacije skupnosti pa zadostimo predpostavki, da se velikost populacije  $N$  ne spreminja. Omeniti je treba, da čeprav obstajajo zapiski o ljudeh, ki so pridobili imunost na kugo, je teh tako malo, da jih lahko zanemarimo. V vasi Eyam naj bi imunost pridobil le grobar,

ki je bil ves čas v stiku z boleznijo. Predpostavimo torej, da okužena oseba zaradi bolezni umre.

Uporabili bomo podatke v spodnjih tabelah. To so strnjeni podatki natančnega popisa rojstev in smrti, ki jih je napisal takratni vaški pastor William Mompesson.

**Opomba 2.15.** Vse sledeče tabele, ki so pridobljene iz uradnega popisa rojstev in smrti, so vzete iz vira [7].

1665	september	6 smrti
	oktober	23 smrti
	november	7 smrti
	december	9 smrti
1666	januar	5 smrti
	februar	8 smrti
	marec	6 smrti
	april	9 smrti
	maj	4 smrti
	junij	19 smrti
	julij	56 smrti
	avgust	77 smrti
	september	24 smrti
	oktober	14 smrti

Ob hitrem pregledu opazimo, da število smrti na začetku narašča, nato pade, zopet naraste in spet pade. V prejšnjem poglavju smo pokazali, da imamo tekom epidemije le en maksimum. Po podatkih torej sklepamo, da sta v letih 1665 in 1666 potekali dve epidemiji. Prva, milejša, je potekala od septembra 1665 pa do vključno maja 1666. Druga pa se je začela junija 1666 in končala oktobra 1666. Ker je bila slednja epidemija znatno večja, se bomo posvetili le tej. Iz podrobnejših zapiskov Williama Mompessona se da razbrati, da je kuga dejansko potekala med sredino junija 1666 in sredino oktobra 1666. Naše obdobje sedaj razdelimo na intervale, dolge 15,5 dni, tj. polovico meseca z 31 dnevi. Glede na to delitev sestavimo novo tabelo intervalov, smrti med intervali in velikostjo množice odstranjenih  $\mathbf{R}$  ob koncu vsakega intervala.

obdobje(1666)	preminuli	velikost $\mathbf{R}$ ob koncu obdobja
19. junij - 3./4. julij	11,5	11,5
4./5. julij - 19. julij	26,5	38
20. julij - 3./4. avgust	40,5	78,5
4./5. avgust - 19. avgust	41,5	120
20. avgust - 3./4. september	25	145
4./5. september - 19. september	11	156
20. september - 4./5. oktober	11,5	167,5
5./6. oktober - 20. oktober	10,5	178

Septembra 1665 je vas Eyam štela 350 prebivalcev. Do sredine junija 1666 je kugi podleгло 89 prebivalcev. To pomeni, da je ob začetku druge faze epidemije (18. junija 1666) vas Eyam štela 261 prebivalcev. Torej sta  $N = 261$  in  $R(0) = 0$ . Število odstranjenih v določenem intervalu lahko razberemo neposredno iz zapiskov Mompessona. Števili dovzetnih in okuženih pa sta nekaj, kar moramo poračunati, saj eksplisitnih zapiskov o tem ni. Število okuženih lahko poračunamo tako, da upoštevamo inkubacijsko dobo bolezni (čas od okužbe pa do prvih znakov bolezni)

in čas obolelosti do smrti. Za obravnavano kugo je povprečna skupna doba 11 dni. Predvidevamo torej, da se je umrla oseba okužila 11 dni pred smrtjo. Na ta način lahko iz zapisov smrti razberemo, koliko oseb je bilo v danem časovnem intervalu v množici okuženih. Število oseb v množici dovzetnih pa dobimo tako, da v vsakem intervalu uporabimo enačbo  $N = S + I + R$ . Tako dobimo sledečo tabelo okuženih in dovzetnih v določenem časovnem intervalu.

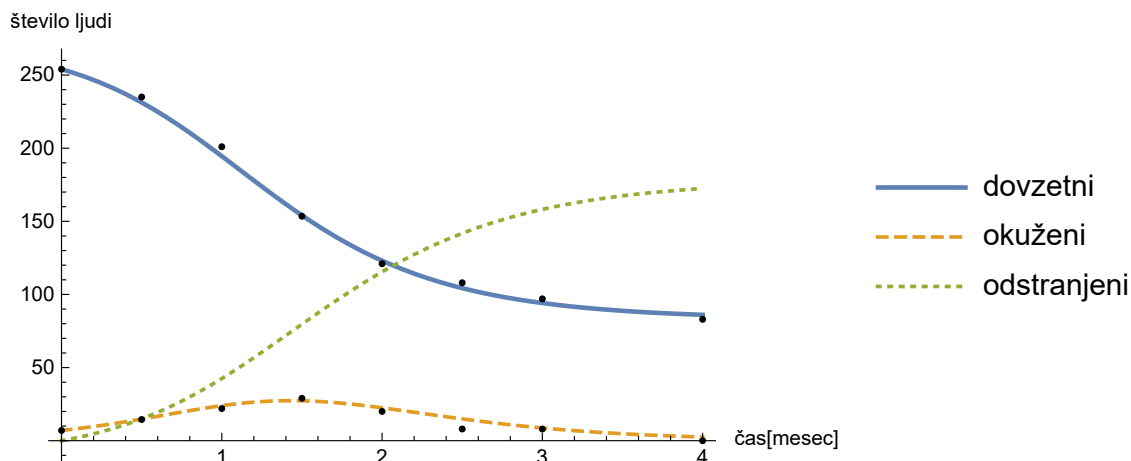
datum(1666)	$S(t)$	$I(t)$
18. junij	254	7
3./4. julij	235	14,5
19. julij	201	22
3./4. avgust	153,5	29
19. avgust	121	20
3./4. september	108	8
19. september	97	8
4./5. oktober	ni podatka	ni podatka
20. oktober	83	0

Iz prve vrstice razberemo začetna pogoja  $S(0) = 254$  in  $I(0) = 7$ . Da bomo imeli vse potrebno za numerično reševanje sistema  $SIR$ , potrebujemo še koeficienta  $\alpha$  in  $\beta$ . Lažje je poračunati kvocient  $\frac{\alpha}{\beta} = \frac{N}{\mathcal{R}_0}$  iz končnega razmerja velikosti (8):

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N}\right).$$

Če vstavimo podatke  $S_\infty = 83$ ,  $S_0 = 254$  in  $N = 261$ , je  $\frac{\alpha}{\beta} \approx 159$ . V prejšnjem razdelku smo poračunali, da je posameznik v povprečju okužen  $\frac{1}{\alpha}$  časovnih enot. Ker vemo, da je posameznik s kugo v povprečju okužen 11 dni oz. 0,3667 meseca, nam to da približek  $\alpha = 2,73$ . Iz enačbe  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha}$  poračunamo še  $\beta = 0,0178$ .

Iz enačb in podatkov nato numerično s pomočjo programa (na primer Mathematica) izračunamo rešitve in jih grafično prikažemo (slika 3). Na grafu so s točkami



SLIKA 3. Grafi dovzetnih, okuženih in odstranjenih v odvisnosti od časa.

označene tudi dejanske vrednosti glede na zapiske Mompessona.

Rešitve lahko prikažemo tudi primerjalno v obliki tabel, kot je prikazano v tabelah na sliki 4 in sliki 5. Pri primerjavi s tabelami vidimo, da so nastala manjša

254	235	201	153.5	121	108	97	N/A	83
254	231	195	154	123	104	94	89	86

SLIKA 4. Dejanska števila dovezetnih (prva vrstica) proti izračunanim številom dovezetnih (druga vrstica).

odstopanja, kar smo seveda pričakovali. Kljub temu je ta enostavni model dobro zadel razvoj epidemije v vasi Eyam, kar smo videli že na sliki 3.

7	14.5	22	29	20	8	8	N/A	0
7	15	24	27	22	15	9	5	3

SLIKA 5. Dejanska števila okuženih (prva vrstica) proti izračunanim številom okuženih (druga vrstica).

**2.4. Model *SIR* z rojstvi in smrtmi.** Do sedaj smo obravnavali model *SIR*, pri katerem smo upoštevali, da je potek epidemije tako hiter, da lahko rojstva in smrti, neodvisne od epidemije, zanemarimo. Seveda pri veliko boleznih tega ne moremo narediti. Zato vpeljemo v model *SIR* še rojstva in smrti. Ohranimo vse predpostavke osnovnega modela *SIR* razen predpostavke, da ne upoštevamo smrti in rojstev. Poudariti je treba, da kljub temu ohranimo predpostavko o konstantni velikosti populacije. To naredimo tako, da predpostavimo, da je število smrti v časovni enoti enako številu rojstev v časovni enoti. Označimo sedaj z  $\mu$  delež umrlih in delež rojenih v časovni enoti. Model *SIR* (4) se tako prepiše v sistem diferencialnih enačb

$$(9) \quad \begin{aligned} S' &= \mu N - \beta SI - \mu S \\ I' &= \beta SI - \alpha I - \mu I \\ R' &= \alpha I - \mu R \end{aligned}$$

z začetnimi pogoji  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$  in  $R(0) = 0$ .

Ker še vedno velja zveza  $N = S(t) + I(t) + R(t)$  za vsak  $t$ , lahko zadnjo enačbo izrazimo s prvima dvema. Za analitično obravnavo je zato dovolj obravnavati le prvi dve diferencialni enačbi zgornjega sistema

$$(10) \quad \begin{aligned} S' &= \mu N - \beta SI - \mu S \\ I' &= \beta SI - \alpha I - \mu I. \end{aligned}$$

Kritični točki tega sistema sta  $I = 0$ ,  $S = N$  in  $I = -\frac{\mu}{\beta} + \frac{\mu N}{\alpha + \mu}$ ,  $S = \frac{\alpha + \mu}{\beta}$ , njegova Jacobijeva matrika pa je

$$J = \begin{bmatrix} -\beta I - \mu & -\beta S \\ \beta I & \beta S - \alpha - \mu \end{bmatrix}.$$

**Opomba 2.16.** Jacobijeva matrika sistema diferencialnih enačb  $\vec{y}' = \vec{f}(\vec{y})$  je Jacobijeva matrika preslikave  $\vec{f}(\vec{y})$ .

V nadaljevanju bomo uporabili naslednji izrek [4, Izrek 8].

**Izrek 2.17.** Naj  $f, g : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$  in  $x, y : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ . Imamo sistem dveh nelinearnih diferencialnih enačb

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}$$

in  $J$  njegova Jacobijeva matrika.

Naj bodo vsi parcialni odvodi funkcij  $f$  in  $g$  zvezni v okolici kritične točke  $\bar{X}$ . Ta je asimptotično stabilna, če je v njej  $\text{sl}(J) < 0$ ,  $\det(J) > 0$  in nestabilna, če je  $\text{sl}(J) > 0$  ali  $\det(J) < 0$ .

*Dokaz.* Ker sta tako  $f$  kot  $g$  neodvisna od  $t$ , je to avtonomni sistem. Za avtonomne sisteme vemo, da je kritična točka asimptotično stabilna, če sta realna dela lastnih vrednosti Jacobijeve matrike tega sistema v kritični točki negativna (Černe [2]). Če pa ima vsaj ena od teh lastnih vrednosti pozitiven realni del, je kritična točka nestabilna.

Vemo, da je karakteristični polinom zgornjega sistema enak  $\lambda^2 - \text{sl}(J)\lambda + \det(J)$ . Lastni vrednosti sta zato enaki  $\lambda_{1,2} = \frac{\text{sl}(J) \pm \sqrt{(\text{sl}(J))^2 - 4 \det(J)}}{2}$ . Če je  $\det(J) < 0$ , velja  $\sqrt{(\text{sl}(J))^2 - 4 \det(J)} > \text{sl}(J)$ , zato sta lastni vrednosti različno predznačeni in je kritična točka nestabilna. Če pa je  $\det(J) > 0$ , nastopita dve možnosti:

- $\sqrt{(\text{sl}(J))^2 - 4 \det(J)}$  je imaginarno število. Kritična točka je v tem primeru stabilna natanko takrat, ko je  $\text{sl}(J) < 0$ .
- $\sqrt{(\text{sl}(J))^2 - 4 \det(J)}$  je realno število, manjše od  $\text{sl}(J)$ . Tudi v tem primeru je kritična točka stabilna natanko takrat, ko je  $\text{sl}(J) < 0$ .

□

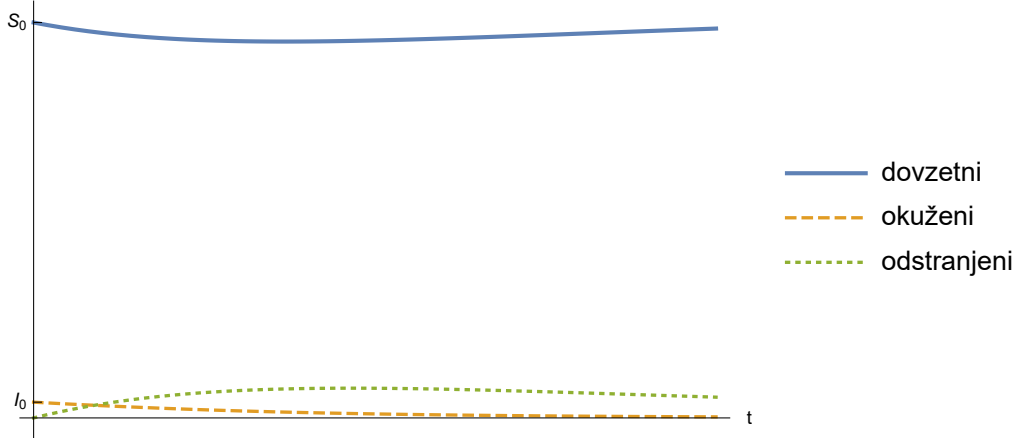
Po zgornjem izreku je točka  $I = 0$ ,  $S = N$  stabilna, če velja  $\text{sl}(J) = -\mu + \beta N - \alpha - \mu < 0$  in  $\det(J) = -\mu(\beta N - \alpha - \mu) > 0$ . Ta točka je torej stabilna, če je  $\frac{\beta N}{\alpha + \mu} < 1$ . Točka  $I = -\frac{\mu}{\beta} + \frac{\mu N}{\alpha + \mu}$ ,  $S = \frac{\alpha + \mu}{\beta}$  je stabilna, če velja  $\text{sl}(J) = \frac{-\beta \mu N}{\alpha + \mu} < 0$  in  $\det(J) = -\mu((\alpha + \mu) - \beta N) > 0$ . To velja, če je  $\frac{\beta N}{\alpha + \mu} > 1$ .

Preverimo, da je ta mejna vrednost enaka osnovnemu reprodukcijskemu številu  $\mathcal{R}_0$ . Dolžino povprečne okuženosti izračunamo na podoben način kot pri osnovnem modelu *SIR*. Izberemo skupino ljudi, ki se okužijo ob istem času. Z  $u(t)$  označimo število teh posameznikov, ki so še vedno okuženi  $t$  časovnih enot po okužbi. Slučajna spremenljivka  $Z$  naj predstavlja število časovnih enot od začetka pa do konca okuženosti posameznika. Pričakovana vrednost spremenljivke  $Z$  je enaka povprečni dolžini okuženosti posameznika. Vemo, da velja  $u'(t) = -(\alpha + \mu)u(t)$ . Podobno kot pri osnovnem modelu *SIR* ugotovimo, da je slučajna spremenljivka  $Z$  porazdeljena eksponentno s parametrom  $\alpha + \mu$ . Njena pričakovana vrednost je zato enaka  $\frac{1}{\alpha + \mu}$ . Dovzetni se lahko okuži le od okuženega, ki je v povprečju okužen  $\frac{1}{\alpha + \mu}$  časovnih enot. Okuženi pa v povprečju pride v zadosten stik za okužbo z  $\beta N$  posamezniki na časovno enoto. Osnovno reprodukcijsko število je zato res enako  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha + \mu}$ .

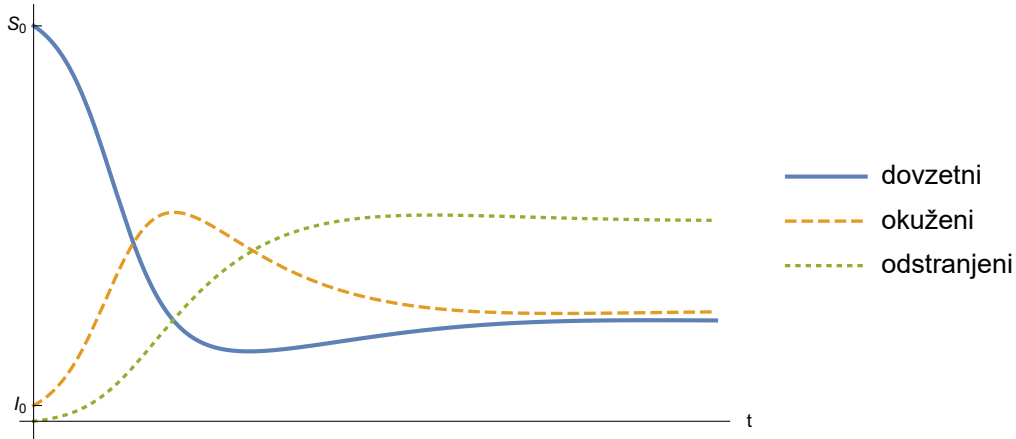
Če je  $\mathcal{R}_0 < 1$ , je stabilna točka sistema (10)  $I = 0$ ,  $S = N$ . Bolezen torej izzveni, število dovzetnih pa s časom postane enako velikosti celotne populacije (slika 6). Ker bolezen izzveni, točki  $I = 0$ ,  $S = N$  rečemo *ničelno stanje*. V primeru, da je



$\mathcal{R}_0 > 1$ , pa je stabilna točka sistema (10)  $I = -\frac{\mu}{\beta} + \frac{\beta N}{\alpha + \mu}$ ,  $S = \frac{\alpha + \mu}{\beta}$ . Bolezen postane endemična za opazovano populacijo (slika 7) in zato tej točki rečemo *endemično ravnovesje*. Ko bolezen postane endemična, je število dovzetnih enako  $\frac{\alpha + \mu}{\beta}$ , število okuženih pa je enako  $-\frac{\mu}{\beta} + \frac{\beta N}{\alpha + \mu}$ . Kaj pa se zgodi, če je  $\frac{\beta N}{\alpha + \mu} = 1$ ? V tem primeru lahko  $I'$  zapišemo kot  $I' = \beta I(S - N)$ , kar je manjše od 0 za vsak  $t$ . Funkcija  $I(t)$  torej ves čas pada, zato epidemija ne nastopi.



SLIKA 6. Graf rešitev modela  $SIR$  z rojstvi in smrtmi za  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ .



SLIKA 7. Graf rešitev modela  $SIR$  z rojstvi in smrtmi za  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

### 3. RAZLIČICE MODELA $SIR$

Kot smo omenili že v uvodu, obstaja ogromno različic modela  $SIR$ , saj vse bolezni ne ustrezajo predpostavkam modela  $SIR$ . Tako na primer sifilis prebolimo večkrat in nanj ne moremo postati imuni, zato epidemije sifilisa ne moremo opisati z modelom  $SIR$ . Čeprav je epidemiološki model  $SIR$  imenovan tudi osnovni ali enostavni epidemiološki model, obstajajo še enostavnejši modeli. Njihova enostavnost je vezana na lastnosti bolezni, ki jih z njimi modeliramo. Tako na primer poznamo modela  $SI$  in  $SIS$ . Na bolezni, ki jih modeliramo s tema dvema tipoma modelov, ne moremo biti imuni in zato se populacija velikosti  $N$  razdeli le na množici  $\mathbf{S}$  in  $\mathbf{I}$ . Malo bolj zapleten od enostavnega  $SIR$  modela pa je  $SIRS$  model. Za bolezni, ki jih modeliramo z

modelom *SIRS*, je značilna le začasno imunost. Za nekatere bolezni poznamo tudi uspešna zdravljenja, ki kužnost bodisi zmanjšajo ali pa jo popolnoma zatrejo. Vse našete modele bomo na kratko obravnavali v tem razdelku.

**3.1. SI model.** *SI* model je najenostavnejši epidemiološki model. Populacijo velikosti  $N$  predstavimo z množico moči  $N$  in jo razdelimo na množico dovzetnih  $\mathbf{S}$  in množico okuženih  $\mathbf{I}$  ter jima pripišemo funkciji:

- $S(t)$ , ki označuje število dovzetnih v času  $t$  in
- $I(t)$ , ki označuje število okuženih v času  $t$ .

Ena od predpostavk tovrstnega modela je, da je potek epidemije enosmeren. Oseba se lahko iz množice dovzetnih prestavi le v množico okuženih, in ko je oseba okužena, je okužena za zmeraj. Za bolezen torej ni niti zdravila niti imunosti. Prav tako bolezen ne sme biti smrtno nevarna, da se obdrži predpostavka o konstantni velikosti populacije  $N$ . Predpostavimo še, da je član populacije v povprečju v zadostnem stiku za prenos okužbe z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto. Kot pri enostavnem modelu *SIR* nam zadnja predpostavka da diferencialno enačbo

$$S' = -\beta SI.$$

Ker iz množice  $\mathbf{I}$  ni izstopov, velja tudi:

$$I' = \beta SI.$$

Sistem diferencialnih enačb

$$(11) \quad \begin{aligned} S' &= -\beta SI \\ I' &= \beta SI \end{aligned}$$

skupaj z začetnima pogojeva  $I(0) = I_0$  in  $S(0) = S_0$  imenujemo model *SI*. Ker poznamo zvezo med  $I$  in  $S$ , bi lahko namesto sistema pisali le eno od diferencialnih enačb.

Drugo enačbo sistema (11) preoblikujemo v  $I' - \beta IN = -\beta I^2$ . Pri tem smo upoštevali, da velja  $N = S(t) + I(t)$  za vsak  $t$ . V preoblikovani obliki je to Bernoullijeva diferencialna enačba. Rešimo jo tako, da uvedemo novo spremenljivko  $z(t) = I(t)^{-1}$  in enačbo preoblikujemo v

$$(12) \quad -z'(t) - \beta Nz(t) = -\beta.$$

To je nehomogena linearna diferencialna enačba, katere rešitev homogenega dela je enaka  $z(t) = Ce^{-\beta Nt}$ , kjer je  $C$  konstanta. Splošna rešitev te diferencialne enačbe je potem enaka

$$z(t) = \frac{1}{N} + De^{-\beta Nt},$$

kjer je  $D$  neka druga konstanta. Če upoštevamo še začetni pogoj  $z(0) = I(0)^{-1}$  in zvezo  $I_0 + S_0 = N$ , dobimo rešitev diferencialne enačbe (12):

$$z(t) = \frac{1}{N} (1 - e^{-\beta Nt}) + \frac{1}{I_0} e^{-\beta Nt},$$

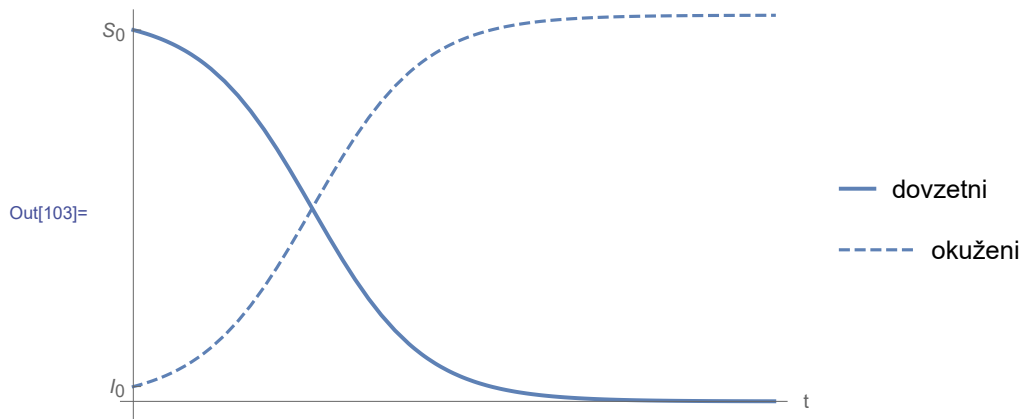
od koder sledi

$$I(t) = \frac{NI_0 e^{\beta N t}}{S_0 + I_0 e^{\beta N t}}.$$

Ker velja  $N = S(t) + I(t)$  za vsak  $t$ , lahko zapišemo še

$$S(t) = \frac{NS_0}{S_0 + I_0 e^{\beta N t}}.$$

Rešitev sistema (11) smo dobili v eksplicitni obliki. Če imamo določene začetne pogoje in faktor  $\beta$ , lahko narišemo funkciji  $S(t)$  in  $I(t)$ , kot je prikazano na sliki 8. Opazimo, da se s časom celotna populacija okuži. Preverimo, da je to res za vse



SLIKA 8. Grafa rešitev modela  $SI$ .

bolezni, ki jih modeliramo z modelom  $SI$ . Pri računanju

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = NI_0 \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{\beta N t}}{S_0 + I_0 e^{\beta N t}}$$

števec in imenovalc delimo z  $e^{\beta N t}$  in dobimo  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = N$ . Podobno dobimo še  $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$ . V kolikor imamo na začetku postopka vsaj enega okuženega, bo na koncu okužena vsa populacija.

S tem modelom bi na primer lahko modelirali izbruh virusa genitalnega herpesa [10]. Čeprav virus v človeku ni vedno aktiven, je v njem po prvi okužbi vedno prisoten in ga zato modeliramo z modelom  $SI$ .

**3.2. SIS model.** Kot pri  $SI$  modelu populacijo velikosti  $N$  predstavimo z množico moči  $N$ , ki jo razdelimo na množici dovzetnih  $\mathbf{S}$  in okuženih  $\mathbf{I}$ . Tema množicama nato priredimo funkciji:

- $S(t)$ , ki označuje število dovzetnih v času  $t$  in
- $I(t)$ , ki označuje število okuženih v času  $t$ .

Tudi tu ohranimo predpostavko o konstantni velikosti populacije  $N$ . Zato velja  $S(t) + I(t) = N$  za vsak  $t$ . Potek epidemije je krožen, okužena oseba bolezen preboli, a nanjo ne postane imuna, zato je za isto bolezen zopet dovzetna. Predpostavimo še:

- Član populacije je v povprečju v zadostnem stiku za prenos okužbe z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto.
- Okuženi zapustijo množico okuženih s hitrostjo  $\alpha I$ .

Podobno kot pri modelu *SIR* iz zgornjih dveh predpostavk dobimo diferencialno enačbo

$$I' = \beta SI - \alpha I.$$

Zaradi konstantnosti populacije je

$$S' = \alpha I - \beta SI.$$

Sistem diferencialnih enačb

$$(13) \quad \begin{aligned} S' &= \alpha I - \beta SI \\ I' &= \beta SI - \alpha I \end{aligned}$$

z začetnima pogojema  $S(0) = S_0$  in  $I(0) = I_0$  je model *SIS*.

Poglejmo si drugo enačbo tega sistema.

$$I' = \beta SI - \alpha I = \beta(N - I)I - \alpha I$$

To je zopet Bernoullijeva diferencialna enačba. Rešimo jo z uvedbo nove spremenljivke  $z(t) = I(t)^{-1}$ , s čimer dobimo linearno diferencialno enačbo  $z' - z(\alpha - \beta N) - \beta = 0$ . Splošna rešitev te linearne diferencialne enačbe je  $z(t) = \frac{\beta}{\beta N - \alpha} + Ce^{(\alpha - \beta N)t}$ , kjer je  $C$  konstanta. Če upoštevamo še začetni pogoj  $I(0) = I_0$ , dobimo rešitev začetne diferencialne enačbe:

$$(14) \quad I(t) = \frac{I_0(\beta N - \alpha)e^{(\beta N - \alpha)t}}{\beta I_0(e^{(\beta N - \alpha)t} - 1) + \beta N - \alpha}.$$

Funkcijo  $S(t)$  pa lahko izrazimo iz enačbe  $S(t) + I(t) = N$  in dobimo

$$S(t) = \frac{N(\beta N - \alpha - \beta I_0) + \alpha I_0 e^{(\beta N - \alpha)t}}{\beta I_0(e^{(\beta N - \alpha)t} - 1) + \beta N - \alpha}.$$

Rešitve sistema (13) smo torej dobili v eksplicitni obliki. Pokazali bomo, da bolezen, ki jo modeliramo z modelom *SIS*, postane za opazovano populacijo endemična, v kolikor je  $\frac{\beta N}{\alpha} > 1$ . V nasprotnem primeru epidemija izzveni. V enačbo (14) vpeljemo novo spremenljivko  $\gamma = \beta N - \alpha$  in dobimo

$$I(t) = \frac{I_0 \gamma e^{\gamma t}}{\beta I_0 (e^{\gamma t} - 1) + \gamma}.$$

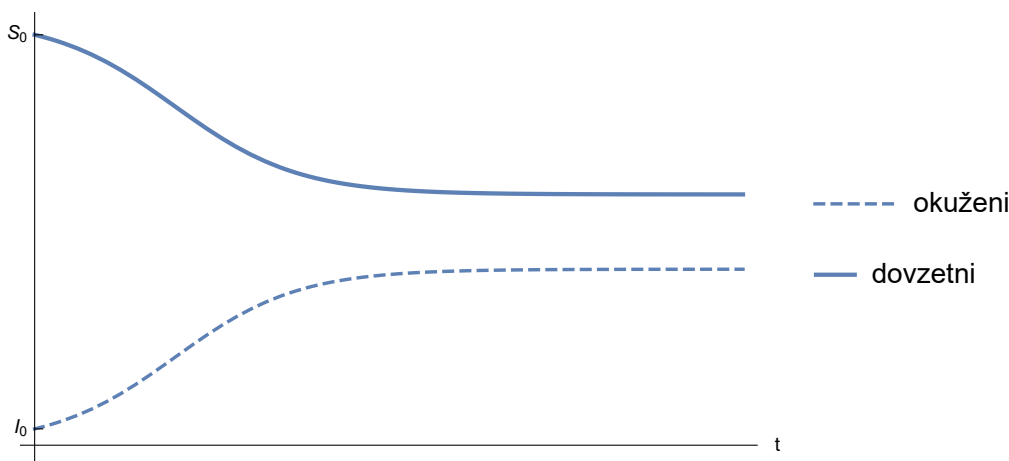
Opazujemo  $I'(t)$  in  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t)$  v dveh primerih.

- (1) Če je  $\gamma \leq 0$ , je  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$  in  $I' = \beta SI - \alpha I \leq \beta I(S - N) < 0$ . V tem primeru torej število obolelih pada in se bliža 0. Bolezen izzveni in točka  $I = 0$  je ničelno stanje (slika 9).
- (2) Če je  $\gamma > 0$ , je  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \frac{\gamma}{\beta} = N - \frac{\alpha}{\beta}$  in  $I'(t) \geq 0$ . Število okuženih se torej povečuje in se bliža vrednosti  $N - \frac{\alpha}{\beta}$ . Bolezen postane za opazovano populacijo endemična in točka  $I = N - \frac{\alpha}{\beta}$  je endemično ravnovesje (slika 10).

Na tem mestu omenimo zanimiv pojav, ki sta ga opazila že Kermack in McKendrick. Namreč, da opazovana bolezen postane za populacijo endemična, moramo imeti zadosti veliko populacijo. Za vsako bolezen lahko določimo  $\alpha$  in  $\beta$ , epidemija pa nastopi, ko je  $\beta N - \alpha > 0$  oziroma  $\frac{\beta N}{\alpha} > 1$ . Vrednost  $\frac{1}{\alpha}$  predstavlja povprečen čas okuženosti posameznika, vrednost  $\beta N$  pa število na novo okuženih v časovni



SLIKA 9. Graf rešitev modela  $SIS$  za  $\frac{\beta N}{\alpha} \leq 1$ .



SLIKA 10. Graf rešitev modela  $SIS$  za  $\frac{\beta N}{\alpha} > 1$ .

enoti. Ulomek  $\frac{\beta N}{\alpha}$  je zato enak osnovnemu reprodukcijskemu številu  $\mathcal{R}_0$ . Pogoju, da bolezen postane endemična za opazovano populacijo, se prepíše v  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

Menim, da bi z modelom  $SIS$  lahko modelirali gonorejo [9] in sifilis [11]. Obe bolezni sta spolno prenosljivi bolezni in ob pravočasnem in pravilnem zdravljenju nista smrtno nevarni. Oseba se lahko s sifilisom ali gonorejo okuži večkrat. Če predpostavimo pravočasno in pravilno zdravljenje, ju lahko modeliramo z modelom  $SIS$ . Prav tako bi s tem modelom lahko modelirali vsem znani prehlad. Ta je verjetno endemičen po vsem svetu. Običajno je, da prehlad prebolimo večkrat in nanj nikoli ne postanemo imuni. Prav tako prehlad ni smrtno nevaren in zato ustreza predpostavkam modela  $SIS$ .

**3.3.  $SIRS$  model.** Ta model je malo bolj zapleten od modela  $SIR$ . Za razliko od bolezni, ki jih modeliramo z modelom  $SIR$ , bolezni, ki jih modeliramo z modelom  $SIRS$ , niso smrtne in oseba je na prebolelo bolezen imuna le nekaj časa. Populacijo velikosti  $N$  predstavimo z množico moči  $N$ , ki jo razdelimo na množico dovzetnih  $\mathbf{S}$ , množico okuženih  $\mathbf{I}$  in množico odstranjenih  $\mathbf{R}$ . Tem trem množicam pa priredimo funkcije:

- $S(t)$ , ki predstavlja število dovzetnih v času  $t$ ,

- $I(t)$ , ki predstavlja število okuženih v času  $t$  in
- $R(t)$ , ki predstavlja število odstranjenih v času  $t$ .

Predpostavimo naslednje:

- Velikost populacije je vedno enaka in v času epidemije je število rojstev in smrti tako majhno, da ju lahko zanemarimo.
- Član populacije je v povprečju v zadostnem stiku za prenos okužbe z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto.
- Okuženi zapustijo množico okuženih s hitrostjo  $\alpha I$ .
- Odstranjeni zapustijo množico odstranjenih s hitrostjo  $\gamma R$ .

Iz druge predpostavke kot pri modelu  $SIR$  razberemo, da je na časovno enoto na novo okuženih  $\beta SI$  oseb. Prav tako vemo, da druga predpostavka pove, da na časovno enoto množico okuženih zapusti  $\alpha I$  oseb. Diferencialna enačba, ki jo dobimo iz teh dveh predpostavk, je torej enaka kot pri modelu  $SIR$ :

$$I' = \beta SI - \alpha I.$$

Zadnja predpostavka pove, da na časovno enoto množico odstranjenih zapusti  $\gamma R$  oseb, ki se premaknejo v množico dovzetnih. Upoštevajmo še, da na časovno enoto množico dovzetnih zapusti  $\beta SI$  oseb, v množico odstranjenih pa vstopi  $\alpha I$  oseb. Sedaj lahko zapišemo naslednji diferencialni enačbi:

$$\begin{aligned} S' &= \gamma R - \beta SI \\ R' &= \alpha I - \gamma R. \end{aligned}$$

Sistem diferencialnih enačb

$$(15) \quad \begin{aligned} S' &= \gamma R - \beta SI \\ I' &= \beta SI - \alpha I \\ R' &= \alpha I - \gamma R \end{aligned}$$

z začetnimi pogoji  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$  in  $R(0) = 0$  je model  $SIRS$ .

Podobno kot pri ostalih modelih lahko tudi tu eno od enačb izpustimo, ker poznamo zvezo  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ , ki velja za vsak  $t$ . Poskusimo sedaj analizirati sistem diferencialnih enačb

$$(16) \quad \begin{aligned} S' &= \gamma(N - S - I) - \beta SI \\ I' &= \beta SI - \alpha I. \end{aligned}$$

Kritični točki tega sistema sta  $I = 0$ ,  $S = N$  in  $I = \frac{\gamma(N - \frac{\alpha}{\beta})}{\alpha + \gamma}$ ,  $S = \frac{\alpha}{\beta}$ , Jacobijeva matrika tega sistema pa je

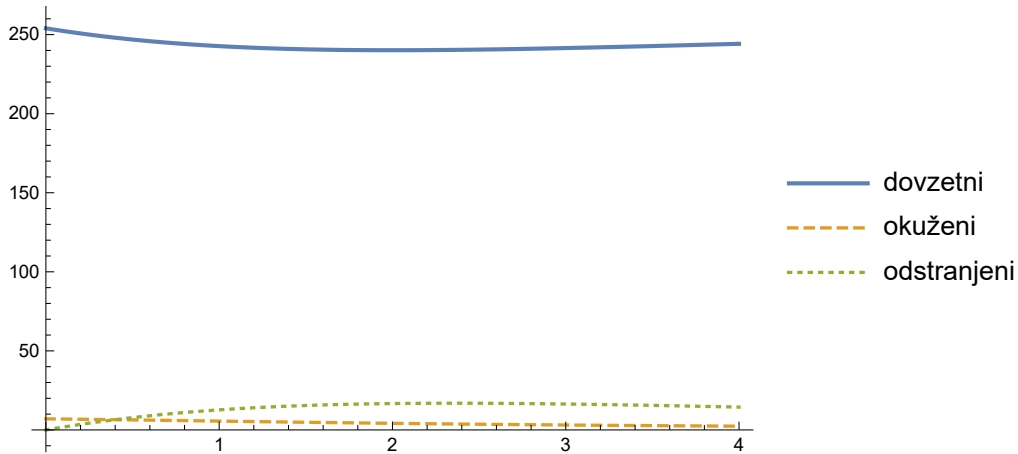
$$J(S, I) = \begin{bmatrix} -\gamma - \beta I & -\gamma - \beta S \\ \beta I & \beta S - \alpha \end{bmatrix}$$

S pomočjo izreka 2.17 lahko preverimo stabilnost kritičnih točk.

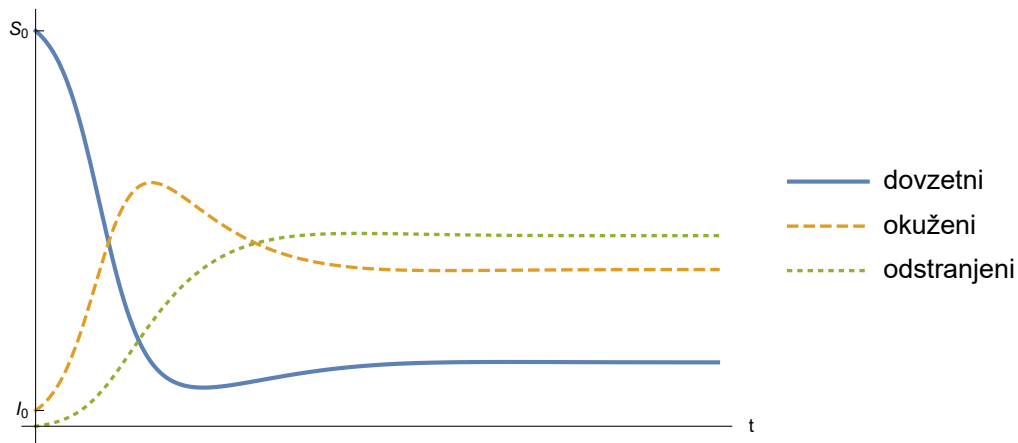
- V točki  $I = 0$ ,  $S = N$  je  $\text{sl}(J) = -\gamma + \beta N - \alpha$  in  $\det(J) = -\gamma(\beta N - \alpha)$ . Točka je torej asimptotično stabilna, če je  $\beta N - \alpha < 0$ , in nestabilna, če je  $\beta N - \alpha > 0$ .

- V točki  $I = \frac{\gamma(N-\frac{\alpha}{\beta})}{\alpha+\gamma}$ ,  $S = \frac{\alpha}{\beta}$  je  $\text{sl}(J) = -\gamma\frac{\gamma+\beta N}{\alpha+\gamma}$  in  $\det(J) = \gamma(\beta N - \alpha)$ . Sled Jacobijeve matrike v tej točki je vedno manjša od 0, zato je točka asimptotično stabilna, ko je  $\beta N - \alpha > 0$ , in nestabilna, ko je  $\beta N - \alpha < 0$ .
- V primeru, da je  $\beta N - \alpha = 0$ , je  $I' = \beta I(S - N) \leq 0$ , zato število okuženih pada že od začetka. Epidemija torej sploh ne nastopi in točka  $I = 0$ ,  $S = N$  je v tem primeru stabilna.

Spomnimo se, da je osnovno reprodukcijsko število  $\mathcal{R}_0$ , število vseh oseb, ki jih okuženi posameznik okuži v času, ko je kužen. Pri tem je število dovzetnih enako velikosti populacije  $N$ . Vemo, da okuženi v časovni enoti okuži  $\beta N$  oseb. Ker se dovzetni lahko okužijo le od okuženega, ta pa je v povprečju kužen  $\frac{1}{\alpha}$  časovnih enot (to vemo še iz analize modela *SIR*), je  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha}$ . Povzemimo sedaj zgoraj napisano. Če je  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , epidemija izzveni in množica dovzetnih je ob koncu enaka celotni populaciji (slika 11). Če je  $\mathcal{R}_0 > 1$ , pa bolezen za opazovano populacijo postane endemična (slika 12). Število okuženih naraste do vrednosti  $\frac{\gamma(N-\frac{\alpha}{\beta})}{\alpha+\gamma}$ , število odstranjenih na  $\frac{\alpha N}{\alpha+\gamma}$ , število dovzetnih pa pade na  $\frac{\alpha}{\beta}$ .



SLIKA 11. Graf rešitev modela *SIRS* za  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ .



SLIKA 12. Graf rešitev modela *SIRS* za  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

Po moji oceni bi lahko z modelom *SIRS* modelirali adenovirozo [8]. Adenoviroza je virusna okužba dihal, ki jo v večini primerov spremljajo driska, izcedek iz nosu

in oči ter povišana temperatura. Ob pravilnih ukrepih (znižanje temperature, nadomeščanje izgubljene tekočine itd.) sama viroza ni nevarna. Lahko pa se zaplete z bakterijsko superinfekcijo, kot je na primer pljučnica. Bolezen lahko traja nekaj tednov, pri tem pa se razvije začasna imunost na bolezen, zato ustreza pogojem za model *SIRS*.

**3.4. Model z zdravljenjem.** Rešimo naslednjo nalogo ([1, poglavje 9.1, naloga 7]). Okužena obiskovalca prideta v mesto s 1200 prebivalci. Okuženi je v povprečju v stiku z 0,4 prebivalci na dan. Povprečen čas okuženosti je 6 dni in osebe, ki okužbo prebolijo, postanejo trajno imune na bolezen. Koliko prebivalcev bi morale biti imunih na bolezen že od začetka, da bi se izognili epidemiji?

Bolezen, opisano v zgornji nalogi, lahko modeliramo z osnovnim modelom *SIR*. Najprej iz naloge razberemo naslednje:  $N = 1200$ ,  $\alpha = \frac{1}{6}$  in  $\beta = 0,4$ . Vemo, da epidemija nastopi, če je  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha} > 1$ . Če so na začetku vsi člani populacije dovzetni za okužbo, je  $\mathcal{R}_0 = 80$ . Epidemija v tem primeru nastopi. Da epidemija ne bi nastopila, bi morali število dovzetnih na začetku zmanjšati za delež  $p$ . Ta bi moral biti dovolj velik, da bi veljalo  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N(1-p)}{\alpha} \leq 1$ . V našem primeru bi morale biti na bolezen imunih vsaj  $\frac{79}{80}$  populacije, da epidemija ne bi nastopila.

Opisani način, kako se izogniti izbruhu epidemije, močno spominja na cepljenje. S cepljenjem namreč oseba pridobi začasno ali celo trajno imunost na določeno bolezen in zato v času imunosti ni dovzetna za to bolezen. Če cepimo dovolj velik delež populacije, se na ta način lahko izognemo izbruhu epidemije. Poznamo obvezna in neobvezna cepljenja. V Sloveniji morajo biti na primer vsi otroci obvezno cepljeni proti ošpicam, prostovoljno pa se lahko odločimo za neobvezna vsakoletna cepljenja proti gripi. Cilj obeh strategij cepljenja je cepiti dovolj velik delež populacije, da se izognemo izbruhu epidemije. Za različne metode cepljenja poznamo različne epidemiološke modele. Ker pa so tovrstni modeli bolj zapleteni, bomo namesto cepljenja obravnavali modeliranje bolezni, za katere poznamo uspešne metode zdravljenja.

Da lahko bolezen modeliramo z modelom, ki ga bomo opisali, jo moramo znati uspešno zdraviti. Predpostavimo, da je v času zdravljenja oseba še vedno kužna, a se zaradi zdravljenja kužnost zmanjša. Kot v vseh primerih do sedaj naj velja, da se velikost populacije ne spreminja in da vsa rojstva in smrti, ki so neodvisna od opazovane bolezni, zanemarimo. Bolezen je lahko smrtna, če pa jo posameznik preboli, nanjo postane trajno imun. Populacijo velikosti  $N$  predstavimo z množico moči  $N$ , ki jo razdelimo na množico dovzetnih  $\mathbf{S}$ , množico okuženih  $\mathbf{I}$ , množico zdravljenih  $\mathbf{T}$  in množico odstranjenih  $\mathbf{R}$ . Tem štirim množicam nato priredimo funkcije

- $S(t)$ , ki predstavlja število dovzetnih v času  $t$ ,
- $I(t)$ , ki predstavlja število okuženih v času  $t$ ,
- $T(t)$ , ki predstavlja število zdravljenih v času  $t$  in
- $R(t)$ , ki predstavlja število odstranjenih v času  $t$ .

Predpostavimo naslednje:

- Član populacije je v povprečju v zadostnem stiku za prenos okužbe z  $\beta N$  drugimi člani na časovno enoto.
- Zdravljenje zmanjša kužnost zdravljenega na delež  $\delta$ .
- Okuženi zapustijo množico okuženih s hitrostjo  $\alpha I$ .
- Na časovno enoto začnemo zdraviti  $\gamma I$  okuženih.
- Zdravljeni zapustijo množico zdravljenih s hitrostjo  $\eta T$ .



Prvo predpostavko smo razpisali že pri obravnavi modela  $SIR$  in pomeni, da okuženi v časovni enoti na novo okužijo  $\beta SI$  dovzetnih. Poglejmo, kaj nam pove druga predpostavka. Če zdravljenje ne bi vplivalo na kužnost, bi v časovni enoti zdravljeni okužili  $\beta ST$  dovzetnih. Tako pa se po drugi predpostavki okuži le delež  $\delta$  vseh, ki bi jih okužili sicer, in zato zdravljeni v časovni enoti okužijo  $\beta\delta ST$  dovzetnih. Skupaj je v časovni enoti na novo okuženih  $\beta S(I + \delta T)$  oseb. Ker v množico  $\mathbf{S}$  ni nobenih vstopov, lahko zapišemo naslednjo diferencialno enačbo:

$$S' = -\beta S(I + \delta T).$$

Iz tretje in četrte predpostavke razberemo, da v časovni enoti množico okuženih zapusti  $\alpha I + \gamma I$  oseb. Ne smemo pa pozabiti, da se v časovni enoti okuži  $\beta S(I + \delta T)$  oseb. Dobimo naslednjo diferencialno enačbo:

$$I' = \beta S(I + \delta T) - (\alpha + \gamma)I.$$

Iz četrte predpostavke vidimo, da se v časovni enoti na novo začne zdraviti  $\gamma I$  oseb. Hkrati pa po peti predpostavki v časovni enoti množico zdravljenih zapusti  $\eta T$  oseb. Dobimo diferencialno enačbo:

$$T' = \gamma I - \eta T.$$

Zadnjo diferencialno enačbo dobimo iz enačbe  $S' + I' + T' + R' = 0$ :

$$R' = \alpha I + \eta T.$$

Zgornje diferencialne enačbe tvorijo sistem diferencialnih enačb

$$(17) \quad \begin{aligned} S' &= -\beta S(I + \delta T) \\ I' &= \beta S(I + \delta T) - (\alpha + \gamma)I \\ T' &= \gamma I - \eta T \\ R' &= \alpha I + \eta T \end{aligned}$$

z začetnimi pogoji  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$ ,  $T(0) = 0$  in  $R(0) = 0$ , ki ga imenujemo model  $SITR$ .

Podobno kot pri modelu  $SIR$  lahko izpeljemo končno razmerje velikosti. Prvo enačbo modela preoblikujemo v

$$\frac{S'(t)}{S(t)} = -\beta(I(t) + \delta T(t)),$$

jo integriramo in dobimo

$$(18) \quad \ln \frac{S_0}{S_\infty} = \beta \int_0^\infty (I(\xi) + \delta T(\xi)) d\xi.$$

Iz tretje enačbe modela izrazimo  $T$  in dobimo

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \beta \int_0^\infty (I(\xi) + \frac{\delta}{\eta}(\gamma I(\xi) - T'(\xi))) d\xi.$$

Če seštejemo prvo in drugo enačbo sistema, dobimo zvezo  $I = \frac{1}{-(\alpha+\gamma)}S' + I'$ . Zvezo uporabimo in zgornjo enačbo preoblikujemo v

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = -\frac{\beta(\eta + \gamma\delta)}{\eta(\alpha + \gamma)} \int_0^\infty (S'(\xi) + I'(\xi))d\xi - \frac{\beta\delta}{\eta} \int_0^\infty T'(\xi)d\xi.$$

Na tem mestu bomo pokazali, da velja  $I_\infty = 0$  in  $T_\infty = 0$ . Ker sta  $S$  in  $R$  monotoni in omejeni funkciji, obstajata  $S_\infty < \infty$  in  $R_\infty < \infty$ . Iz zveze  $S' + I' = -(\alpha + \gamma)I$  vidimo, da je funkcija  $S + I$  padajoča in navzdol omejena z 0, zato obstaja  $\lim_{t \rightarrow \infty} (S + I)(t) < \infty$ . Ker je  $I_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} (S + I)(t) - \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ , obstaja  $I_\infty < \infty$ . Ker velja  $T_\infty = N - S_\infty - I_\infty - R_\infty$ , obstaja  $T_\infty < \infty$ . Posledično obstaja tudi  $\lim_{t \rightarrow \infty} R'(t)$ , saj je po zadnji enačbi modela *SITR* velja  $R' = \alpha I + \eta T$ . Za funkcijo  $R$  tako po trditvi 2.10 velja, da je  $\lim_{t \rightarrow \infty} R'(t) = 0$ . Ker sta  $I$  in  $T$  nenegativni funkciji, mora veljati  $I_\infty = 0$  in  $T_\infty = 0$ .

Sedaj lahko izračunamo enačbo (18) in dobimo enačbo

$$(19) \quad \ln \frac{S_0}{S_\infty} = \frac{\beta(\eta + \gamma\delta)}{\eta(\alpha + \gamma)} (N - S_\infty).$$

Ta enačba je končno razmerje velikosti (8), če velja, da je  $\frac{N\beta(\eta+\gamma\delta)}{\eta(\alpha+\gamma)}$  osnovno reprodukcijsko število  $\mathcal{R}_0$ . Spomnimo se, da je osnovno reprodukcijsko število, število vseh oseb, ki jih posameznik okuži v času, ko je kužen. Pri tem upoštevamo, da je dovzetna celotna populacija velikosti  $N$ . Povprečen čas okuženosti izračunamo podobno kot pri modelu *SIR*. Definiramo slučajno spremenljivko  $Z$ , ki predstavlja število časovnih enot od vstopa posameznika v množico okuženih pa do njegovega izstopa iz nje. Izberemo skupino ljudi, ki so bili okuženi ob istem času, in z  $u(s)$  označimo število posameznikov, ki so še vedno okuženi po  $s$  časovnih enotah. Velja, da je  $u' = -(\alpha + \gamma)u$ . Kot pri modelu *SIR* ugotovimo, da je  $Z$  porazdeljena eksponentno s parametrom  $\alpha + \gamma$ . Povprečni čas okuženosti je enak pričakovani vrednosti slučajne spremenljivke  $Z$ , tj.  $\frac{1}{\alpha + \gamma}$ . Podobno ugotovimo, da je povprečni čas zdravljenja enak  $\frac{1}{\eta}$  časovnih enot. Posameznik, okužen ob začetku postopka, je torej v množici okuženih v povprečju  $\frac{1}{\alpha + \gamma}$  časovnih enot in v tem času okuži  $\frac{\beta N}{\alpha + \gamma}$  oseb. Iz množice okuženih se v tem času z verjetnostjo  $\frac{\gamma}{\alpha + \gamma}$  prestavi v množico zdravljenih in med zdravljenjem okuži še  $\frac{\beta N \delta}{\eta}$  oseb. Skupaj torej okuženi ob začetku postopka v času, ko je kužen, okuži  $\frac{\beta N}{\alpha + \gamma} + \frac{\beta N \delta \gamma}{\eta(\alpha + \gamma)}$  oseb. Enačba (19) je res končno razmerje velikosti

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N}\right).$$

V posebnem primeru predpostavimo, da zdravljenje popolnoma zatre kužnost bolnika, torej je  $\delta = 0$  in model *SITR* (17) se prepiše v sistem diferencialnih enačb

$$(20) \quad \begin{aligned} S' &= -\beta SI \\ I' &= \beta SI - (\alpha + \gamma)I \\ T' &= \gamma I - \eta T \\ R' &= \alpha I + \eta T \end{aligned}$$

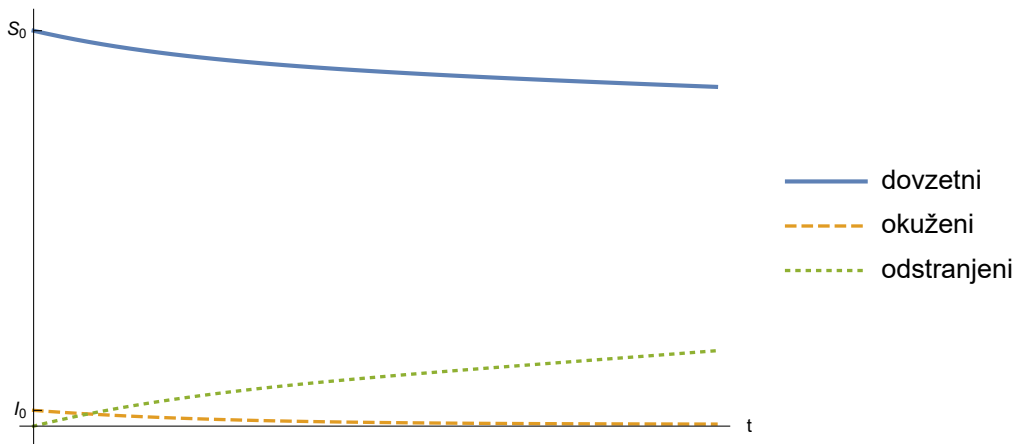
z začetnimi pogoji  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$ ,  $T(0) = 0$  in  $R(0) = 0$ .

Obnašanje funkcij  $S$ ,  $I$ ,  $T$  in  $R$  lahko v tem primeru opišemo natančneje. Funkciji  $S$  in  $R$  sta še vedno monotoni in omejeni, zato obstajata  $S_\infty < \infty$  in  $R_\infty < \infty$ .

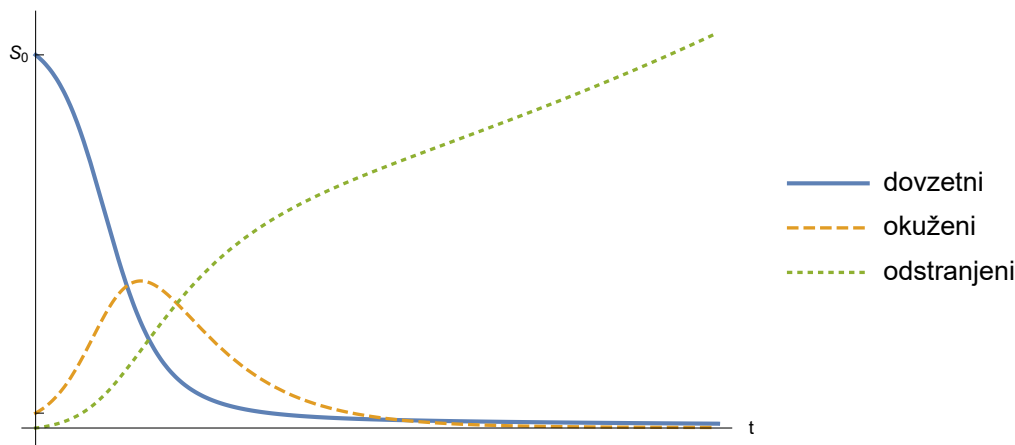
Funkcija  $I$  je naraščajoča, če velja  $I' = \beta SI - (\alpha + \gamma)I > 0$ . Po enakem postopku kot pri splošnem modelu *SITR* (17) preverimo, da obstajata  $I_\infty < \infty$  in  $T_\infty < \infty$ . Preverimo lahko tudi, kdaj nastopi epidemija in kdaj bolezen izzveni. Funkcija  $I$  narašča, če velja  $I' > 0$  oziroma  $S > \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ . Zato ob začetku postopka, ko je  $t = 0$ , funkcija  $I(t)$  pada, če je  $S_0 \leq \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ . Ker je  $S$  padajoča funkcija, velja  $S(t) < S_0 < \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$  za vsak  $t$  in zato je  $I$  v tem primeru padajoča funkcija. Epidemija torej izzveni, če je  $S_0 < \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ . V nasprotnem primeru, ko je  $S_0 > \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ , epidemija nastopi, saj v času  $t = 0$  število okuženih očitno narašča. Funkcija  $I$  narašča na intervalu  $[0, \tilde{t})$  in pada na intervalu  $(\tilde{t}, \infty)$ , kjer je  $\tilde{t}$  čas, v katerem je  $S(\tilde{t}) = \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ . To velja, ker funkcija  $I$  narašča natanko tedaj, ko je  $S > \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ . Ko funkcija  $S$  pade pod to vrednost, je ne more več preseči in funkcija  $I$  od tod naprej pada. Ostane nam le še funkcija  $T(t)$ . Vse, kar zaenkrat vemo o tej funkciji, je, da je  $T_\infty = 0$ . Vemo, da funkcija  $T(t)$  narašča, ko je  $\gamma I > \eta T$ , in pada, ko je  $\gamma I < \eta T$ . Očitno je, da  $T(t)$  na začetku, ko je  $t = 0$ , narašča. Ker je  $T_\infty = 0$ , vemo, da mora  $T(t)$  začeti padati, in to pomeni, da mora za neki  $\tilde{t}$  veljati  $T(\tilde{t}) = \frac{\gamma}{\eta} I(\tilde{t})$ . Pokazali bomo, da funkcija  $T(t)$  pada za vsak  $t > \tilde{t}$  in se približuje 0. Predpostavimo, da  $T(t)$  začne zopet naraščati; to pomeni, da velja  $T(\tilde{t} + \tilde{t}_1) = \frac{\gamma}{\eta} I(\tilde{t} + \tilde{t}_1)$  za neki  $\tilde{t}_1 > 0$  in  $T(t) \neq \frac{\gamma}{\eta} I(t)$  za  $t \in (\tilde{t}, \tilde{t}_1)$ . Imamo več možnosti:

- Obe spremembi naraščanja oziroma padanja funkcije  $T(t)$  se zgodita, ko  $I(t)$  še narašča. Ker funkcija  $T$  na intervalu  $(\tilde{t}, \tilde{t} + \tilde{t}_1)$  pada, velja  $T(\tilde{t} + \tilde{t}_1) - T(\tilde{t}) < 0$ , torej velja tudi  $0 > T(\tilde{t} + \tilde{t}_1) - T(\tilde{t}) = \frac{\gamma}{\eta} (I(\tilde{t} + \tilde{t}_1) - I(\tilde{t}))$ . To pa je v nasprotju s predpostavko, da funkcija  $I$  narašča. Zato funkcija  $T$  v tem primeru ne more zopet začeti naraščati.
- Podobno pokažemo, da funkcija  $T$  ne more začeti znova naraščati, če se obe spremembi zgodita, ko funkcija  $I$  že pada.
- Ostane nam le še možnost, da  $T$  prvič začne padati, ko  $I$  še narašča in nato začne naraščati šele, ko  $I$  že pada. Spomnimo se, da je  $T_\infty = 0$  in bi zato morala funkcija znova začeti padati. Zopet smo v podobni situaciji kot v prejšnjih dveh primerih.

Za funkcijo  $T(t)$  sedaj vemo, da na začetku narašča, doseže svoj maksimum, ko velja  $T(t) = \frac{\gamma}{\eta} I(t)$ , in nato začne padati in se bližati 0.



SLIKA 13. Graf rešitev modela *SITR* za  $S_0 \leq \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ .



SLIKA 14. Graf rešitev modela *SITS* za  $S_0 > \frac{\alpha + \gamma}{\beta}$ .

Pri znanih  $\alpha$ ,  $\beta$  in  $\gamma$  in znanih začetnih pogojih lahko izračunamo tudi  $S_\infty$  iz končnega razmerja velikosti. Pri tem ne smemo pozabiti omeniti, da je sedaj osnovno reprodukcijsko število enako  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha + \gamma}$ , ker je  $\delta = 0$ . To nam pomaga modelirati že potekle epidemije, kot smo to naredili pri modelu *SIR*.

#### 4. ZAKLJUČEK

V diplomskem delu smo opisali in analizirali nekaj enostavnejših epidemioloških modelov. Čeprav se na prvi pogled morda zdi, da so ti modeli zelo enostavni in zato celo neuporabni pri konkretnem modeliranju, temu ni čisto tako. Videli smo namreč, da se da vsak model enostavno nadgraditi in prilagoditi epidemiji, ki jo želimo modelirati. Tako smo imeli na primer model *SIR*, namenjen smrtnim boleznim ali boleznim s trajno imunostjo. Za bolezni, ki niso smrtne in po katerih je oboleli le začasno imun, ta model ni bil primeren. Zato smo model *SIR* prilagodili in dobili model *SIRS*. Na primeru epidemije v vasi Eyam pa smo videli, da se tudi napovedi enostavnih modelov brez nadgradenj lahko dobro ujema z dejanskim razvojem epidemije. Kot zanimivost lahko povemo, da lahko z opisanimi modeli modeliramo tudi kaj drugega, ne le epidemije. Vzemimo na primer skupino prijateljev in opazujemo širjenje govorice, ki jo je začel eden izmed njih. Če poznamo povprečno hitrost širjenja govorice, lahko modeliramo njeno širjenje med prijatelji z modelom *SI*. Namesto množice okuženih imamo sedaj množico prijateljev, ki poznajo govorico in jo zato širijo. Množica dovzetnih pa je množica ljudi, ki za govorico še ne vedo. Predpostavimo seveda, da so v skupini prijateljev vedno iste osebe. Primer je banalen, a vseeno pokaže, da so tovrstni sicer epidemiološki modeli uporabni tudi za modeliranje drugih pojavov, ki ustrezajo njihovim predpostavkam.

#### LITERATURA

- [1] F. Brauer in C. Castillo-Chavez, *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology (Second Edition)*, Springer, London, 2012.
- [2] M. Černe, *zapiski predavanj pri Analizi 3*, študijsko leto 2014/2015.
- [3] J. Globevnik in M. Brojan, *Analiza 1*, Matematični rokopisi 25, DMFA - založništvo, Ljubljana, 2010, dostopno tudi na <http://www.fmf.uni-lj.si/~globevnik/skripta.pdf>.
- [4] M. Hladnik, *Matematični modeli v biologiji (Zapiski predavanj)*, 2013, [ogled 10. 3. 2015], dostopno na [www.fmf.uni-lj.si/~hladnik/MaModeliBio/ModeliBio13.pdf](http://www.fmf.uni-lj.si/~hladnik/MaModeliBio/ModeliBio13.pdf).

- [5] W.O. Kermack in A.G. McKendrick, *A contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, Proceedings of the Royal Society of London, Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, 772 (1927) 700-721, [ogled 8. 7. 2015], dostopno na [www.math.utah.edu/~bkohler/Journalclub/kermack1927.pdf](http://www.math.utah.edu/~bkohler/Journalclub/kermack1927.pdf).
- [6] J. Prezelj, *Diferencialne enačbe za finančno matematiko*, 2011, [ogled 10. 3. 2015], dostopno na [www.fmf.uni-lj.si/~prezelj/analiza4/difenacbe\\\_Book.pdf](http://www.fmf.uni-lj.si/~prezelj/analiza4/difenacbe\_Book.pdf).
- [7] G.F. Raggett, *Modeling the Eyam plague*, IMA Journal, 18(1982) 221-226.
- [8] J. Zupančič, *(Adeno)virusi na pohodu*, 2012, [ogled 15. 6. 2015], dostopno na [www.delo.si/druzba/zdravje/adeno-virusi-na-pohodu.html](http://www.delo.si/druzba/zdravje/adeno-virusi-na-pohodu.html).
- [9] *Gonoreja*, v: Nacionalni inštitut za javno zdravje, [ogled 10. 7. 2015], dostopno na [www.nijz.si/gonoreja](http://www.nijz.si/gonoreja).
- [10] *Genitalni herpes*, v: Nacionalni inštitut za javno zdravje, [ogled 10. 7. 2015], dostopno na [www.nijz.si/genitalni-herpes](http://www.nijz.si/genitalni-herpes).
- [11] *Sifilis*, v: Nacionalni inštitut za javno zdravje, [ogled 10. 7. 2015], dostopno na [www.nijz.si/sifilis](http://www.nijz.si/sifilis)
- [12] *Slovar slovenskega knjižnega jezika*, [ogled 8. 4. 2015], dostopno na [bos.zrc-sazu.si/sskj.html](http://bos.zrc-sazu.si/sskj.html).
- [13] *The SIR model and the Foundations of Public Health*, 2013, [ogled 5. 4. 2015], dostopno na [mat.uab.cat/matmat/PDFv2013/v2013n03.pdf](http://mat.uab.cat/matmat/PDFv2013/v2013n03.pdf).