



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
DEPARTMAN ZA MATEMATIKU I
INFORMATIKU



MATEMATIČKI MODELI U EPIDEMIOLOGIJI

Master rad

Kandidat

Dragana Babić

Mentor

Prof. dr Dora Seleši

Novi Sad, 2017

Sadržaj

Uvod.....	1
Glava 1 Deterministički modeli	3
1.1 SIR model	4
1.2 SEIR model.....	17
1.3 SITR model.....	19
1.4 SLIAR model	21
1.5 Karantinsko-izolacijski model	23
1.6 SIR model sa demografskim efektom	26
1.7 SIS model.....	29
1.8 SIS model sa demografskim efektom	30
Glava 2 Stohastički modeli	33
2.1 SIS model u formi diskretnog lanca Markova	33
2.2 SIR model u formi diskretnog lanca Markova.....	39
2.3 Verovatnoća brzog širenja bolesti.....	43
2.4 Raspodela konačnog obima epidemije.....	44
Glava 3 Model zasnovan na teoriji grafova	48
3.1 Verovatnoća nastanka epidemije	48
3.2 Prenosivost infekcije.....	52
3.3 Raspodela obima izbijanja infekcije	54
3.4 Primeri mreža kontakata	57
3.5 Epidemija kuge u selu Im i model zasnovan na teoriji grafova	59
Zaključak	67
Prilog.....	69
MATLAB kod za stohastički SIS model iz primera 2.1	69
MATLAB kod za stohastički SIR model iz primera 2.2.....	71
MATLAB kod primer sela Im iz odeljka 3.5	73
Literatura.....	77
Biografija	79

Uvod

Epidemiologija je naučna disciplina koja proučava faktore koji utiču na pojavu različitih stanja i pojava u populaciji koja se odnose na zdravlje, kao i rasprostranjenost tih stanja, odnosno pojava u populaciji. Pod stanjima se prvenstveno misli na različita oboljenja. Stečena znanja se zatim primenjuju u kontroli i prevenciji bolesti.

Neko oboljenje u populaciji može da se javlja na različite načine:

- u obliku manjeg izbijanja bolesti kada se povremeno pojavi mali broj obolelih,
- u obliku endemske bolesti koja je stalno prisutna u populaciji, tj. stalno postoji mali broj obolelih,
- u obliku epidemije kada izbijanje neke bolesti pređe određenu granicu, odnosno proširi se na nešto veći deo populacije,
- u obliku pandemije, koja predstavlja epidemiju koja se raširi na više država ili čak više kontinenata.

Neko oboljenje mogu da izazovu različiti faktori kao što su na primer: pušenje, nezdrava ishrana, zagađenost životne sredine itd, ali uzrok mogu da budu i različiti mikroorganizmi kao što su gljivice, virusi, bakterije, paraziti itd.

Postoje različiti pristupi epidemiologiji. Medicinsko istraživanje bi se bavilo otkrivanjem faktora rizika za nastanak nekog oboljenja i uspostavljanjem mera kontrole i zaštite, pri čemu se koriste različite statističke metode kako bi se utvrdilo koji su dominantni faktori koji izazivaju neku bolest. Statističke metode koje se tu koriste su na primer testiranje hipoteza, regresija, ocenjivanje parametra raspodele itd. koje su opisane u [1], ali mogu da se primene i tzv. Bejzove metode¹ koje su detaljno opisane u [2] koje su veoma korisne u takvim istraživanjima, ali neće biti razmatrane u ovom radu.

Matematički pristup ovoj temi se bavi najviše zaraznim bolestima koje mogu da se na različite načine rašire u populaciji. Tako se došlo do tzv. matematičke epidemiologije koja se bavi osmišljavanjem modela pomoću kojih bi moglo da se prati širenje neke bolesti u populaciji. Neka zaraza može da se prenosi sa životinje na čoveka ili sa čoveka na čoveka ili kombinacijom ova dva načina. Do tog prenosa može doći fizičkim kontaktom sa zaraženim čovekom ili zaraženom životinjom (ili čovekom i životinjom koji nisu zaraženi, ali su nosioci virusa i mogu da ga prenesu nekom drugom). Takođe zaraza se može preneti kroz vazduh, vodu, zemljište itd.

¹ Ove metode su dobile ime po engleskom statističaru Tomasu Bejzu (eng. Thomas Bayes).

Prvi matematički model koji je objasnio širenje neke bolesti osmislio je Danijel Bernuli u XVIII veku. Nakon toga kreće razvoj ove interdisciplinarne oblasti koja je vremenom postala sve značajnija, jer eksperimenti u oblasti epidemiologije zbog mnogobrojnih etičkih i tehničkih razloga nisu mogući, a postajala je potreba za objašnjavanjem načina na koji se određena zarazna bolest širi u populaciji. Matematički modeli su korisno sredstvo za predviđanje izbijanja epidemija, merenje dejstva različitih mera prevencije i kao pomoć pri osmišljavanju različitih strategija u suzbijanju određenih zaraza.

Tema ovog rada su matematički modeli širenja zaraznih bolesti. Potrebno je naglasiti da je reč o teorijskim modelima koji veoma pojednostavljaju stvarnu situaciju u nekoj populaciji, ali ipak prilično dobro oslikavaju ponašanje članova populacije. Rad je podeljen u tri celine u kojima su opisana tri različita pristupa modeliranju širenja neke zaraze.

Prvo poglavlje se odnosi na determinističke modele koji opisuju širenje neke bolesti u velikoj populaciji, koji se zasnivaju na tzv. *zakonu masovne akcije*² (eng. mass action law), pa se pretpostavlja da se ljudi unutar neke populacije homogeno mešaju što u stvari znači da stupaju u kontakte nezavisno jedni od drugih i svaki pojedinac ima jednaku šansu da dođe u kontakt sa bilo kojim drugim pojedincem.

U drugom poglavlju će biti izloženi stohastički modeli koji odgovaraju determinističkim modelima iz prvog poglavlja. Stohastički pristup ovoj problematici je veoma potreban zbog toga što se populacija ne ponaša na jasno utvrđen način kako je pretpostavljeno kod determinističkih modela, već je potrebno uračunati i odgovarajuće verovatnoće nekih događaja. U radu su prikazana dva najjednostavnija stohastička modela koja se odnose na diskretne lance Markova, zbog toga što je analiza složenijih modela veoma opširna i komplikovana. Ta dva modela su simulirana u programskom paketu MATLAB.

Model zasnovan na teoriji grafova je predstavljen u trećem poglavlju. Potreba za nastankom tog modela je nastala zbog toga što pretpostavka o homogenom mešanju kod determinističkih modela nije realna, jer je jasno da se osobe u populaciji ne susreću potpuno slučajno, već svaka osoba ima neki svoj krug osoba sa kojima je u svakodnevnom kontaktu, zbog toga se razvio model u kom je populacija predstavljena grafom koji predstavlja mrežu kontakata članova populacije.

Ono što je za matematičke epidemiologe veoma bitno jeste da se utvrdi koliko ozbiljne posledice može da ima širenje neke bolesti, tj. koliko mnogo članova populacije će biti zahvaćeno nekom bolešću. Zbog toga je kod svakog modela koji je izložen u radu analiziran tzv. *konačni obim epidemije* koji predstavlja ukupan broj onih koji će biti zaraženi tokom prisustva neke bolesti u populaciji.

² Zakon masovne akcije je pojam iz hemije i to je pretpostavka koja obezbeđuje da brzina hemijske reakcije bude direktno proporcionalna koncentraciji reaktanata.

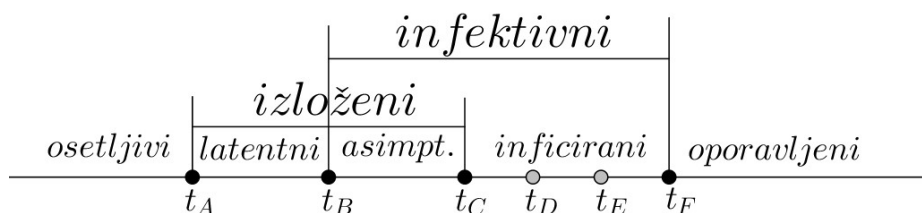
Glava 1

Deterministički modeli

Deterministički modeli pretpostavljaju da se posmatrana populacija u potpunosti ponaša onako kako model opisuje, tj. da ne postoje nikakvi slučajni događaji unutar populacije. Kod ovih modela populacija je podeljena u grupe u zavisnosti od toga u kom stadijumu se nalazi neka osoba iz populacije u odnosu na posmatranu infekciju. Tri osnovne grupe čine *osetljivi*, *inficirani* i *oporavljeni*. Pod osetljivima se podrazumevaju oni koji nisu imuni na posmatranu infekciju. Inficirani su oni kod kojih postoje simptomi bolesti koje izaziva virus i mogu da ga prenesu na ostale osetljive članove populacije, a oporavljeni su oni koji su se oporavili od bolesti izazvane virusom i stekli su imunitet. Model u kom se pojavljuju ove tri osnovne grupe je tzv. *SIR model*³.

U razmatranje mogu da se uzmu i mnogo komplikovaniji modeli u kojima se populacija još dodatno može podeliti na one koji su:

- *izloženi* posmatranoj infekciji, ali se simptomi bolesti još uvek nisu razvili, pa se oni mogu podeliti na:
 - *latentne*, koji još uvek ne mogu da inficiraju druge i
 - *asimptomatične*, koji mogu da prenesu infekciju drugima;
- *tretirani* sa ciljem bržeg oporavka od bolesti;
- *vakcinisani* radi sticanja imuniteta protiv inficiranja, odnosno u cilju smanjenja osetljivosti...



Slika 1.1

Na slici 1.1 prikazani su različiti stadijumi u kom može da se nađe član populacije u odnosu na vreme pri čemu je:

- t_A trenutak inficiranja,

³ *SIR* je akronim za *susceptible, infected, recovered*.

- t_B trenutak u kom počinje infektivnost zaraženog, to znači da postaje sposoban da prenese infekciju drugim osetljivim članovima populacije,
- t_C trenutak razvoja simptoma bolesti izazvane virusom i to je trenutak kada se sa stanovništva determinističkog modela taj zaraženi počinje nazivati inficiranim,
- t_D je trenutak u kom je na inficiranog primenjen neki tretman i za taj trenutak važi da je $t_C < t_D < t_F$, tj. to može da bude bilo koji trenutak od pojave simptoma bolesti, kada zdravstveni sistem prepozna tu osobu kao obolelu, pa do ozdravljenja,
- t_E je trenutak u kom inficirani prenosi virus na prvog osetljivog člana populacije i za taj trenutak veži da je $t_B < t_E < t_F$, tj. u bilo kom trenutku od početka do kraja infektivnosti,
- t_F je trenutak u kom se osoba oporavi od bolesti.

Deterministički modeli su predstavljeni u formi sistema običnih diferencijalnih jednačina koji iako u većini slučajeva nisu rešivi ipak mogu lako da se matematički analiziraju i pomoću njih može da se donesu značajni zaključci o načinu širenja neke bolesti u populaciji.

U nastavku će biti predstavljen prvo osnovni SIR model, a zatim i neki od komplikovanijih modela. Svaki model može da se još dodatno zakomplikuje dodavanjem različitih faktora kao što su natalitet, mortalitet, sezonski karakter širenja nekog virusa, starost članova populacije itd.

1.1 SIR model

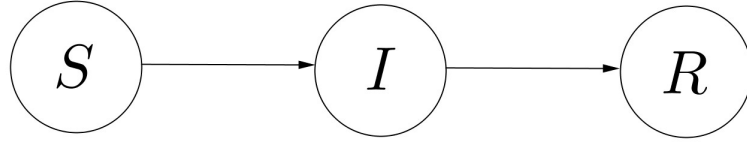
U ovo delu rada razmatran je prvo tzv. *Kermack-Mekendrikov model*⁴ (eng. Kermack-McKendrick model) izložen u [3].

Posmatra se populacija obima N podeljena u tri odvojene grupe nastale u odnosu na to da li je član te populacije osetljiv, zaražen ili imun na neki virus. Prvu grupu čine oni koji nemaju razvijen imunitet protiv tog virusa i oni su označeni kao „*osetljivi*“, a grupa se obeležava slovom S od engleske reči „*susceptible*“ što znači „*osetljivo*“. Drugu grupu čine oni koji su zaraženi virusom i nazivaju se „*inficirani*“, a grupa se obeležava slovom I . U trećoj grupi se nalaze oni koji su se oporavili od bolesti i stekli trajni imunitet, što znači da ne mogu da budu ponovo zaraženi istim virusom. Ta grupa obeležava se slovom R što potiče od engleske reči „*recovered*“⁵ što znači „*oporavljeni*“. Tako se dobio tzv. *SIR*

⁴ Model su osmislili Vilijam Kermack (eng. William Kermack) i Anderson Mekendrik (eng. Anderson McKendrick) koji su ga objavili u radu „A Contribution to the Mathematical Theory in Epidemic“ koji je objavljen 1927. godine.

⁵ U [4] se za članove grupe R koristi engleska reč „*removed*“ što znači „*uklonjeno*“ i smisao takvog naziva je u tome da su u toj grupi one osobe koje više nisu predmet posmatranja.

model. Prema tome, osetljiva osoba kada se zarazi prelazi u grupu zaraženih, a nakon toga u grupu oporavljenih, pa je to šematski prikazano na slici 1.2.



Slika 1.2

Broj članova svake grupe je promenljiva zavisna od vremena: $S(t)$ je broj „osetljivih“ u trenutku t , $I(t)$ broj inficiranih u trenutku t , a $R(t)$ broj oporavljenih u trenutku t .

Pretpostavke modela su:

- (1) prosečan član populacije ostvaruje βN kontakata sa drugim članovima populacije u jedinici vremena, gde se β naziva *stopa prenosivosti virusa* (eng. disease transmission rate);
- (2) $\alpha I(t)$ osoba prelazi iz grupe I u grupu R u jedinici vremena, tj. toliko ih se oporavi od bolesti u jedinici vremena, pri čemu je α *stopa oporavka* od bolesti koju virus izaziva (eng. recovery rate);
- (3) bolest je kratkotrajna i zbog toga natalitet i mortalitet nemaju uticaja na model, pa je zato $N = \text{const.}$
- (4) odmah nakon kontakta sa zaraženom osobom kod osetljive osobe se ispoljavaju simptomi bolesti i ta osoba može da prenese virus ostalim članovima populacije, a bolest izazvana tim virusom nije smrtonosna.

SIR model je predstavljen u formi izvoda broja članova svake grupe u odnosu na vreme. To je opravdano ako se pretpostavi da u svakoj grupi ima dovoljno veliki broj osoba i da je broj osoba u svakoj grupi diferencijabilan u odnosu na vreme, tj. dolazi do promene tog broja tokom vremena. Ova pretpostavka je opravdana ako u populaciji postoji dovoljan broj inficiranih.

Model je predstavljen kao sledeći sistem diferencijalnih jednačina:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \\ R'(t) &= \alpha I(t). \end{aligned} \tag{1.1}$$

Ovaj sistem zapravo predstavlja prelazak članova populacije iz jedne grupe u drugu. Značajno je pretpostaviti i to da je svaki član populacije u bar jednoj od date tri grupe, pa zbog toga u svakom trenutku važi da je $S(t) + I(t) + R(t) = N$ i zbog toga se može poslednja jednačina iz sistema (1.1) izostaviti, jer ako je poznat broj članova grupe S i grupe I u nekom trenutku, onda se lako dobija koliko ima osoba u grupi R , jer je N nepromenljivo. Prema tome sistem se svodi na:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \end{aligned} \tag{1.2}$$

Svaki inficirani na osnovu pretpostavke (1) dolazi u kontakt sa βN drugih članova populacije, a verovatnoća da on dođe u kontakt baš sa osetljivom osobom je $\frac{S}{N}$, pa zato $\beta N \frac{S}{N} I = \beta SI$ „osetljivih“ prelazi u grupu „zaraženih“ u jedinici vremena [4]. Dakle, za toliko se $S(t)$ smanjuje, a $I(t)$ povećava. Ta pretpostavka se naziva pretpostavkom homogenog mešanja u populaciji koja zapravo govori o tome da svaka osoba iz populacije ima jednaku verovatnoću da dođe u kontakt sa bilo kojom drugom osobom iz te populacije. Iako ova pretpostavka nije realna, zahvaljujući njoj je moguće zaključke koji se donesu o širenju neke bolesti u jednoj populaciji iskoristiti za predviđanje širenja te bolesti u nekoj drugoj populaciji bez obzira na njihov obim.

Važno je napomenuti da zbog toga što je ovde reč o determinističkom modelu, ne može u njemu da bude verovatnoće. Pošto je pretpostavljeno da se populacija u potpunosti ponaša onako kako model opisuje, to znači da se smatra da stvarno dolazi do βSI novoinficiranih, a prethodno objašnjenje u kojem se ipak pojavila verovatnoća zapravo služi samo kao motivacija za nastanak te pretpostavke.

Pretpostavka (2) nema jasno epidemiološko značenje, jer nije jasno zašto je broj osoba koje se oporave od bolesti proporcionalan broju inficiranih. Ova pretpostavka ima matematičko značenje nastalo iz sledećeg:

Posmatra se grupa ljudi koji su inficirani u istom trenutku. Neka je $u(s)$ broj onih koji su još uvek inficirani s jedinica vremena nakon što su zaraženi. Ako je α deo njih koji izlaze iz te grupe u jedinici vremena, onda je

$$u'(s) = -\alpha u(s).$$

To je jedna obična diferencijalna jednačina čije je rešenje

$$u(s) = u(0)e^{-\alpha s}.$$

Dakle, deo inficiranih s jedinica vremena nakon inficiranja je $e^{-\alpha s}$, što znači da dužina tzv. *infektivnog perioda*, tj. vremena trajanja bolesti, ima eksponencijalnu raspodelu sa srednjom vrednošću

$$\int_0^{\infty} e^{-\alpha s} ds = \frac{1}{\alpha}$$

i to je ono šta pretpostavka (2) znači.

Kada se pretpostavka (3) izostavi i uticaj nataliteta i mortaliteta se uzme ozbiljnije u razmatranje dobijaju se složenije verzije ovog modela koje će kasnije u radu biti pojašnjene.

Često je u literaturi pretpostavka (4) izmenjena tako što se izostavi to da bolest nije smrtonosna. U tom slučaju se i dalje smatra da obim populacije ostaje isti (premda bismo rekli da se obim populacije smanjuje), a osobe koje su nažalost preminule od posledica bolesti prelaze u grupu R i tako N ostaje konstantno.

Pokazatelj koji govori da li se epidemija može razviti i kojim brzinom jeste tzv. *osnovni reproduktivni broj* (eng. basic reproduction number) koji se obeležava sa $\mathcal{R}_0$. U [4] dato je sledeće objašnjenje nastanka i značenja ovog broja:

Data je populacija u kojoj nema inficiranih posmatranim virusom, tj. svi su osetljivi, pa je $S(0) = N$. Kada u tu populaciju dođe zaražena osoba (npr. doputuje neki stranac), onda ta osoba može da zarazi βN drugih u jedinici vremena, zbog toga što je svaka osoba s kojom stupi u kontakt osetljiva, a pošto je očekivana dužina trajanja infektivnog perioda $\frac{1}{\alpha}$, onda to znači da ta osoba može ukupno da zarazi $\frac{\beta N}{\alpha}$ članova populacije, pa je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha}. \quad (1.3)$$

Dakle, $\mathcal{R}_0$ je broj koji govori koliko prosečno članova populacije može da zarazi novopridošla zaražena osoba. Ukoliko ta osoba može da zarazi više od jedne osobe, tj. $\mathcal{R}_0 > 1$, onda dolazi do epidemije, tj. vrlo brzo dolazi do pojave velikog broja inficiranih. Ako, sa druge strane, jedan inficirani može da zarazi u proseku manje od jedne osobe, tj. $\mathcal{R}_0 < 1$, onda ne dolazi do pojave epidemije, tj. bolest ubrzo nestaje iz populacije. Ako je $\mathcal{R}_0 = 1$ to znači da jedna inficirana osoba može da zarazi u proseku jednu osetljivu osobu i u tom slučaju bolest postaje *endemska*, tj. stalno prisutna u populaciji sa malim brojem inficiranih koji vremenom ostaje približno nepromenljiv [5].

Da bi se izbegla epidemija potrebno je da se broj $\mathcal{R}_0$ smanji ispod 1, a način na koji je moguće to da se uradi jeste *uspešna imunizacija* stanovništva. Ako pretpostavimo da je p udeo populacije koji je uspešno imunizovan pre dolaska prve zaražene osobe, to znači da se tada u relaciji (1.3) N može zameniti sa $(1 - p)N$, pa se dobija da je:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\alpha} (1 - p)N,$$

pa pošto treba da bude

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\alpha} (1 - p)N < 1,$$

onda se dobija da je potrebno da je

$$p > 1 - \frac{\alpha}{\beta N} = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Prema tome, da bi se izbegla epidemija neophodno je da udeo populacije koji je uspešno imunizovan⁶ najmanje $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ [3].

Ako se posmatra ponašanje broja osetljivih i broja inficiranih u jedinici vremena iz sistema (1.2) dolazi se do sledećih zaključaka:

Jasno je da će se broj osetljivih vremenom ili smanjivati ili eventualno biti konstantan, pa je zbog toga $S'(t) \leq 0$. Ako se posmatraju ta dva odvojena slučaja vidi se sledeće:

1. $S'(t) = 0$ ako i samo ako je $I(t) = 0$ ili $S(t) = 0$.

To znači da će broj osetljivih biti konstantan ako i samo ako nema više osetljivih ili nema više inficiranih:

- Ako u nekom trenutku nema više inficiranih to znači da su se svi inficirani oporavili od bolesti i prešli u grupu oporavljenih i stekli trajni imunitet protiv ponovnog inficiranja. Ovo ne mora da znači da nema više ni osetljivih, već da sada više nema ko da inficira osetljive (dok ponovo neki zaraženi stranac ne dođe).
- Ako u nekom trenutku nema više osetljivih to znači da celu populaciju čine oni koji su ili zaraženi ili imaju imunitet. Oni koji su zaraženi će se oporaviti nakon infektivnog perioda i tada će i oni preći u grupu oporavljenih, pa će cela populacija biti otporna na taj virus.

2. $S'(t) < 0$ ako i samo ako je $I(t) > 0$ i $S(t) > 0$, tj. broj osetljivih opada ako i samo ako ima i zaraženih i osetljivih u populaciji. Ovo znači da dokle god u populaciji ima i inficiranih i osetljivih članova broj osetljivih će se stalno smanjivati. U jednom trenutku će članova jedne od te dve grupe nestati i to će označiti završetak širenja bolesti.

Iz prethodnog se vidi da je za ovaj model smisleno posmatrati samo populacije u kojima je $I(0) > 0$ i $S(0) > 0$, tj. samo one u kojima na početku posmatranja ima i inficiranih i osetljivih članova

Iz druge jednačine sistema ako je $I(t) > 0$ može da se izvede da je $I'(t) > 0$ ako i samo ako je

$$\begin{aligned}\beta S(t)I(t) - \alpha I(t) &> 0 \\ \beta S(t)I(t) &> \alpha I(t) \\ \beta S(t) &> \alpha\end{aligned}$$

⁶ Uspešna imunizacija nije isto što i vakcinacija, jer je poznato da niti jedna vakcina nije savršena, tj. da niti jedna vakcina ne obezbeđuje potpunu zaštitu od neke infekcije, pa je značajno veći deo stanovništva od $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ potrebno da se vakciniše.

$$S(t) > \frac{\alpha}{\beta}$$

što znači da broj inficiranih raste ako i samo ako je broj osetljivih veći od $\frac{\alpha}{\beta}$. Međutim, pošto je broj osetljivih opadajuća funkcija vremena kada je $S(t) > 0$, onda će sigurno u jednom trenutku biti $S(t) < \frac{\alpha}{\beta}$, a tada će broj inficiranih početi da opada i u jednom trenutku više neće biti inficiranih i bolest će nestati iz populacije.

Mogu se razlikovati dva slučaja u zavisnosti od toga koliko ima osetljivih u populaciji na početku posmatranja:

1. Ako je $S(0) > \frac{\alpha}{\beta}$, onda broj inficiranih raste do maksimalne vrednost koja se događa u trenutku t u kom je $S(t) = \frac{\alpha}{\beta}$, a nakon toga počinje da opada i na kraju nema više inficiranih, tj. bolest nestaje iz populacije.
2. Ako je $S(0) \leq \frac{\alpha}{\beta}$, onda broj inficiranih odmah opada i uopšte ni ne dolazi do epidemije. [4]

Ako se pokuša rešiti sistem (1.2) dolazi se do sledećeg:

$$\begin{aligned} \frac{I'(t)}{S'(t)} &= \frac{\beta S(t)I(t) - \alpha I(t)}{-\beta S(t)I(t)} \\ \frac{I'(t)}{S'(t)} &= -1 + \frac{\alpha}{\beta S(t)}, \end{aligned}$$

pa ako se ovo integriše po $S(t)$ dobija se:

$$I(t) = -S(t) + \frac{\alpha}{\beta} \ln S(t) + C$$

Ako su početni uslovi $I(0)$ i $S(0)$, onda se dobija:

$$I(0) = -S(0) + \frac{\alpha}{\beta} \ln S(0) + C$$

pa je

$$C = I(0) + S(0) - \frac{\alpha}{\beta} \ln S(0)$$

što daje

$$I(t) = I(0) + S(0) - S(t) + \frac{\alpha}{\beta} \ln S(t) - \frac{\alpha}{\beta} \ln S(0). \quad (1.4)$$

Iz ovoga se vidi da broj inficiranih zavisi od broja osetljivih i obrnuto, pa se ne može dobiti eksplicitna zavisnosti broja inficiranih od vremena. Međutim, moguće je aproksimirati broj osetljivih i broj inficiranih koristeći neki od numeričkih metoda. Na osnovu (1.4) se mogu nacrtati orbite u S-I ravni, a to će kasnije biti prikazano na primeru 1.1, pri čemu će na istom primeru biti demonstrirana i aproksimacija broja osetljivih i broja inficiranih Runge-Kuta metodom.

Pošto broj inficiranih ima maksimum kada je $S(t) = \frac{\alpha}{\beta}$, onda iz (1.4) sledi

$$I_{max} = I(0) + S(0) - \frac{\alpha}{\beta} + \frac{\alpha}{\beta} \ln \frac{\alpha}{\beta} - \frac{\alpha}{\beta} \ln S(0).$$

U [3] analiziran je sistem (1.2) na sledeći način sa ciljem da se utvrdi koliko velike razmere epidemija može da poprimi:

Kada se saberu diferencijalne jednačine sistema (1.2) dobija se sledeće

$$S'(t) + I'(t) = -\alpha I \quad (1.5)$$

što znači da je funkcija $S(t) + I(t)$ neprekidna opadajuća funkcija, a pošto je već rečeno da je $S(t) > 0$ i $I(t) > 0$ to znači da je i nenegativna, pa na osnovu toga može da se zaključi da ta funkcija konvergira kada $t \rightarrow \infty$. Može se dokazati da izvod nenegativne neprekidne opadajuće funkcije teži ka 0, pa je zbog toga:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S'(t) + I'(t)) = 0$$

tj.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (-\alpha I(t)) = 0$$

odnosno

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0.$$

Nakon ovoga se dolazi do zaključka da $S(t) + I(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} S_{\infty}$, gde S_{∞} predstavlja broj osetljivih članova populacije nakon epidemije.

Kada se (1.5) integri po t u granicama od 0 do ∞ dobija se:

$$S_{\infty} - S(0) + I(\infty) - I(0) = -\alpha \int_0^{\infty} I(t) dt.$$

Ako se pretpostavi da u populaciji na početku posmatranja nema imunih na virus, onda to znači da je $S(0) + I(0) = N$, pa je zbog toga

$$\begin{aligned} S_{\infty} - N &= -\alpha \int_0^{\infty} I(t) dt \\ \int_0^{\infty} I(t) dt &= \frac{N - S_{\infty}}{\alpha} \end{aligned} \quad (1.6)$$

Ukoliko se funkcija $\frac{S'(t)}{S(t)} = -\beta I(t)$ integri po t u granicama od 0 do ∞ dobija se:

$$\int_0^{\infty} \frac{dS}{S(t)} dt = -\beta \int_0^{\infty} I(t) dt$$

pa kada se iskoristi relacija (1.6)

$$\begin{aligned}\int_0^\infty \frac{1}{S(t)} dS &= -\beta \frac{(N - S_\infty)}{\alpha} \\ \ln S_\infty - \ln S(0) &= -\frac{\beta}{\alpha} (N - S_\infty) \\ \ln \frac{S(0)}{S_\infty} &= \frac{\beta}{\alpha} (N - S_\infty),\end{aligned}\tag{1.7}$$

odnosno, pošto je $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha}$ dobija se:

$$\ln \frac{S(0)}{S_\infty} = \frac{\beta}{\alpha} N \left(1 - \frac{S_\infty}{N}\right) = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N}\right).$$

Iz ovoga možemo da vidim i da je $S_\infty > 0$, jer je desna strana relacije konačna, pa takva mora da bude i leva strana. To znači da deo populacije uvek ostaje u grupi osetljivih, tj. da će deo populacije uvek uspeti da izbegne infekciju.

Broj $N - S_\infty$ se zove *konačni obim epidemije* (eng. final size of the epidemic) i govori koliko je ukupno članova populacije bilo zaraženo tokom trajanja epidemije, a relacija (1.7) naziva se *relacija konačnog obima epidemije* (eng. final size relation) i ona pokazuje odnos između osnovnog reproduktivnog broja i konačnog obima epidemije. Iz ove relacije može da se na kraju epidemije izračuna $\mathcal{R}_0$ ako je poznat broj osetljivih na početku i na kraju epidemije, odnosno može da se izračuna odnos između stope prenosivosti virusa i stope oporavka $\frac{\beta}{\alpha}$, koji se još naziva i *relativna stopa uklanjanja* (eng. relative removal rate). Takođe, iz ove relacije može da se proceni koliko će ozbiljna epidemija postati ako je poznato $\mathcal{R}_0$, tj. može se proceniti koliko će ljudi biti pogođeno epidemijom.

Da bi se dokazalo da postoji jedinstveno rešenje relacije konačnog obima epidemije u [3] je definisana funkcija

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

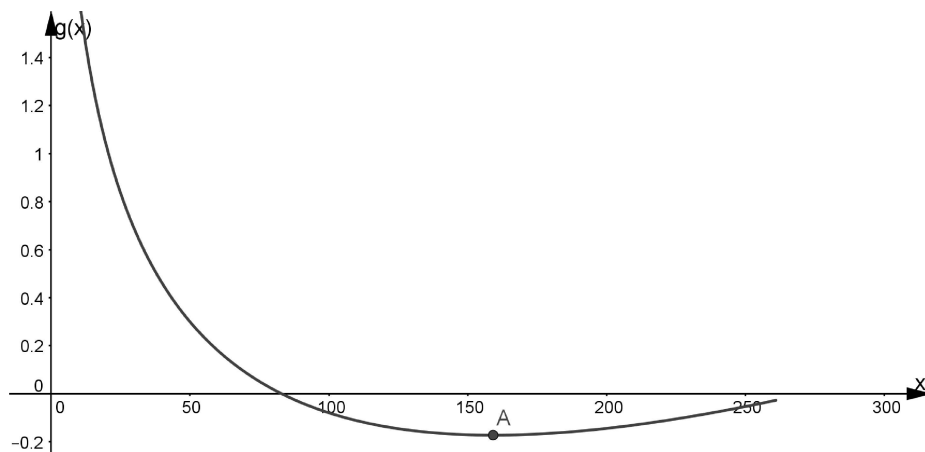
gde bi S_∞ trebalo da bude jedinstvena nula ove funkcije.

Dokaz da nula funkcije g postoji daje sledeća teorema:

Bolcano-Košijeva teorema: Neka je $f: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ neprekidna funkcija i na krajevima intervala ima vrednosti različite po znaku. Tada postoji $c \in (a, b)$ takvo da je $f(c) = 0$.

Dokaz ove teoreme nalazi se u [6].

Ako se posmatra ova funkcija za $0 < x \leq N$ sa slike 1.3, gde je $S_0 = 254$, $N = 261$ i $\mathcal{R}_0 = 1,64$, se vidi da je $g(0^+) > 0$, a $g(N) < 0$.



Slika 1.3

To se može pokazati da važi i za ostale vrednosti parametara S_0 , N i $\mathcal{R}_0$ jer je

$$\lim_{x \rightarrow 0^+} g(x) = \lim_{x \rightarrow 0^+} \left[\ln \frac{S_0}{x} - \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{x}{N} \right) \right] = +\infty,$$

a isto tako je

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

pa pošto je $\frac{S_0}{N} < 1$, jer je $S_0 < N$ zahvaljujući tome što je pretpostavljeno da je $I_0 > 0$, onda sledi da je $g(N) < 0$.

Zahvaljujući prethodnoj činjenici na osnovu Bolcano-Košijevе teoreme može da se zaključi da nula funkcije g postoji, ali je još potrebno dokazati da je na posmatranom intervalu ta nula jedinstvena.

Izvod funkcije g je

$$g'(x) = -\frac{1}{x} + \frac{\mathcal{R}_0}{N}$$

i on je negativan za $0 < x < \frac{N}{\mathcal{R}_0}$, što znači da je u tom intervalu funkcija g opadajuća, a onda počinje da raste. Ono što je bitno jeste: da li će funkcija do kraja intervala $[0, N]$ na kom posmatramo funkciju g , uspeti da ponovo dođe do 0, pa da postoji još jedno rešenje? Razmatrana su dva slučaja:

1. Ako je $\mathcal{R}_0 \leq 1$, onda je funkcija g monotonno opadajuća na celom intervalu $(0, N]$ od pozitivne vrednosti za $x = 0^+$ do negativne vrednosti za $x = N$, pa zbog toga u ovom slučaju postoji jedinstvena nula funkcije koja se obeležava sa S_∞ i važi da je $S_\infty < N$.
2. Ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda je funkcija g opadajuća od pozitivne vrednosti za $x = 0^+$, do minimalne negativne vrednosti za $x = \frac{N}{\mathcal{R}_0}$, a onda funkcija počinje da raste do negativne vrednosti za $x = N$. Prema tome, i u

ovom slučaju postoji jedinstvena nula funkcije $S_\infty < \frac{N}{\mathcal{R}_0}$. Štaviše, može se dokazati da je u ovom slučaju $S_\infty < \frac{S_0}{\mathcal{R}_0}$, jer je $g\left(\frac{S_0}{\mathcal{R}_0}\right) < 0$.

Sledeći primer će ilustrovati koliko je SIR model dobar za modeliranje neke epidemije.

Primer 1.1: U selu Im (eng. Eyam) u blizini grada Šefilda (eng. Scheffield) u Engleskoj se 1665. godine pojavila epidemija kuge⁷ koja je trajala do novembra 1666. Prema podacima seoske župne crkve⁸ u selu je živelo 687 stanovnika početkom septembra 1665. kada je prvi stanovnik preminuo od kuge. Nakon toga se gotovo polovina stanovnika odselila iz sela, a preostalih 350 se izolovalo od okolne regije kako bi sprečili širenje zaraze. Ova činjenica čini ovaj slučaj epidemije kuge pogodnim za modeliranje pomoću SIR modela pošto je u takvim uslovima obim populacije bio konstantan.⁹ U narednoj tabeli je prikazan broj preminulih stanovnika od septembra 1665. do novembra 1666.

Godina	Mesec	Broj umrlih
1665.	Sep	6
	Okt	23
	Nov	5
	Dec	8
1666.	Jan	4
	Feb	5
	Mar	2
	Apr	7
	Maj	2
	Jun	21
	Jul	56
	Avg	78
	Sep	24
	Okt	18
	Nov	1

Tabela 1.1

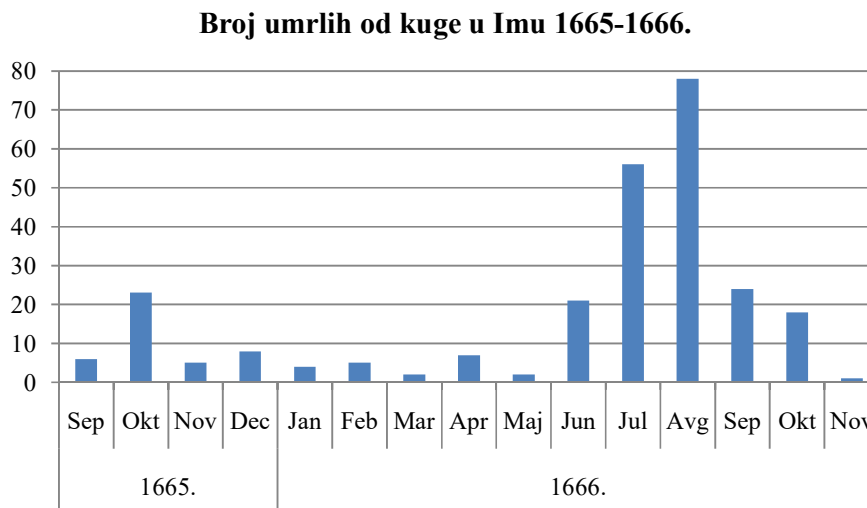
⁷ Kuga je infektivna bolest izazvana bakterijom *Yersinia Pestis* koja se može naći kod malih životinja i njihovih buva (u ovom slučaju prenosnici su bili pacovi). Prenosi se sa životinja na ljude ujednom zaražene buve, a među ljudima direktnim kontaktom ili vazdušnim putem.

(Više o ovoj bolesti može se pronaći na sajtu Svetske zdravstvene organizacije: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/>)

⁸ Detaljni podaci seoske župne crkve o broju stanovnika od 1664. do 1667. godine mogu se videti na: <http://www.eyam-museum.org.uk/assets/files/eyam-population-1664-1667.pdf>

⁹ Slični slučajevi izolovanja naseljenih mesta su se javljali i na prostorima Srema krajem XVIII veka kada je bečka vlada naredila da se oko mesta zaraženih kugom iskopaju široki rovovi [14], pa bi zbog toga i ti primeri bili pogodni za modeliranje SIR modelom.

Podaci iz tabele 1.1 predstavljeni su stubičnim dijagramom prikazanim na slici 1.4.

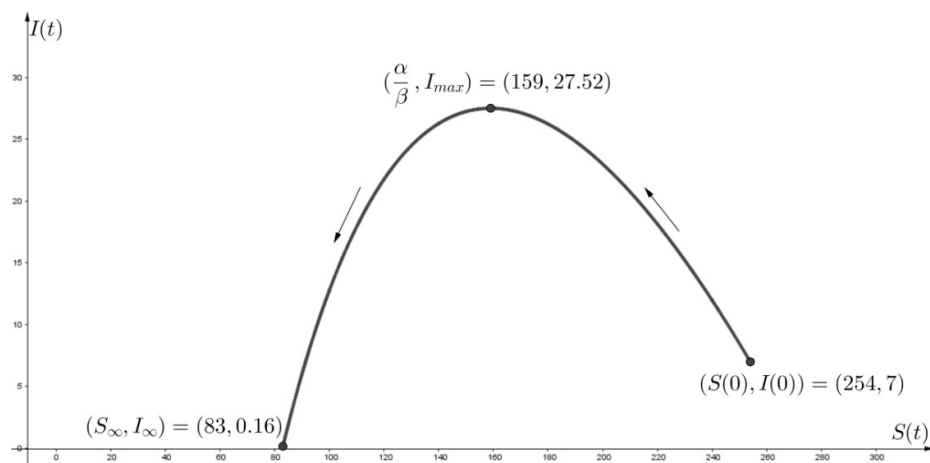


Slika 1.4

Sa slike 1.4 se vidi da se kuga pojavljivala u dva navrata, pri čemu je u prvom navratu epidemija bila u blažem obliku, a onda se u junu 1666. godine desila mnogo snažnija epidemija koja je dovela do ukupno 198 smrtnih slučajeva. Pošto je pokazano da broj inficiranih ima jednu tačku maksimuma, iz podataka je u [7] korišćen samo period od sredine juna do sredine oktobra 1666. godine za fitovanje podataka pomoću SIR modela (zbog toga što kada bi se posmatrao ceo period od septembra 1665. do novembra 1666. godine sa slike 1.4. vidimo da postoje dve lokalna maksimuma).

Dakle, posmatran je period od 18. juna do 20. oktobra 1666. godine u razmacima od 15,5 dana. Na osnovu podataka došlo se do početnih uslova: $S(0) = 254$, $I(0) = 7$, $N = 261^{10}$, a isto tako se došlo i do podatka da je po završetku epidemije u selu ostalo 83 ljudi koji su izbegli zarazu, pa je zbog toga $S_{\infty} = 83$. Koristeći relaciju konačne razmere epidemije za prethodne podatke dobija se da je $\frac{\beta}{\alpha} \approx 6,29 \cdot 10^{-3}$, tj. da je $\frac{\alpha}{\beta} \approx 159$, pa je $\mathcal{R}_0 = 1,64$. Na osnovu toga nacrtana je orbita u S-I ravini, koja odgovara jednačini (1.4) za date podatke koja se nalazi na slici 1.5.

¹⁰ Tokom čitavog perioda od septembra 1665. do novembra 1666. godine zabeležena su samo tri slučaja oporavka od kuge, pa je zato u [7] pretpostavljeno da na početku posmatranog perioda nema osoba sa imunitetom, tj. da je $R(0) = 0$, što znači da su celu populaciju činili samo osetljivi i inficirani.



Slika 1.5

U narednoj tabeli prikazan je tačan broj osetljivih i broj inficiranih iz podataka, a u četvrtoj koloni je prikazan broj inficiranih dobijen iz SIR modela za dati tačan broj osetljivih:

Datum (1666)	$S_T(t)$	$I_T(t)$	$I_M(t)$	$I_M(t) - I_T(t)$
3/4. jul	235	14,5	13,64	-0,86
19. jul	201	22	22,79	+0,79
3/4. avg	153,5	29	27,42	-1,58
19. avg	121	21	22,09	+1,09
3/4. sep	108	8	17,02	+9,02
19. sep	97	8	10,94	+2,94
4/5. okt	-	-	-	-
20 okt	83	0	0,16	+0,16

Tabela 1.2

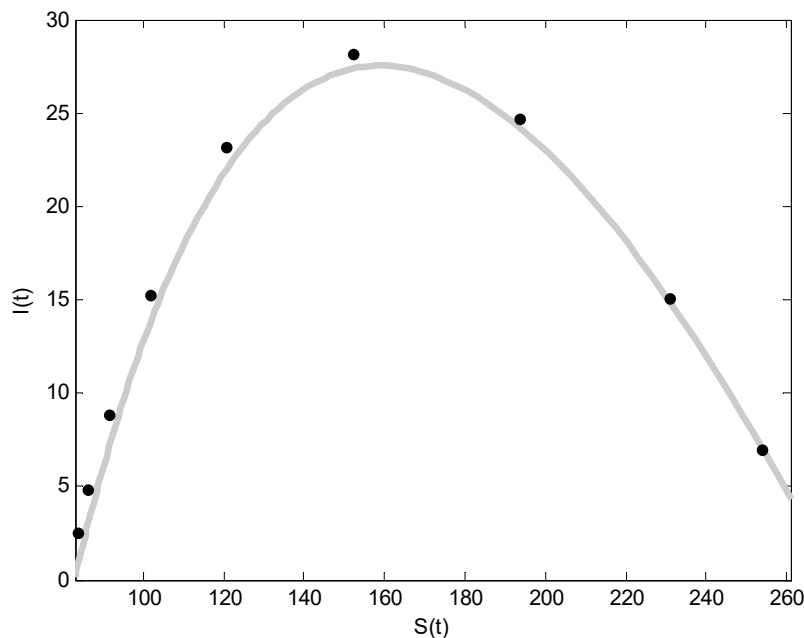
Iz tabele 1.2 se vidi da je u većini slučajeva SIR model precenio broj inficiranih, ali da je razlika od 1 do najviše 3 osobe, što je prilično dobro (osim za početak septembra kada je došlo do neuobičajeno velikih odstupanja, koja mogu da budu i posledica greške u skupu podataka).

Na osnovu ovoga može da se zaključi da SIR model dobro opisuje epidemiju u ovom selu.

Na slici 1.6 vidi se kontura koja odgovara sistemu diferencijalnih jednačina (1.2) dobijena u S-I ravni (siva linija) i tačke koje se u toj ravni dobiju kada se na

taj sistem primeni Runge-Kuta metod¹¹ uz početne uslove iz ovog primera: $S(0) = 254$ i $I(0) = 7$, a $\beta = 5,72 \cdot 10^{-4}$ i $\alpha = \frac{1}{11}$ (crne tačkice).

Sa slike 1.6 se vidi da je ovaj metod aproksimacije daje odlične rezultate.



Slika 1.6

Datum (1666)	$S_T(t)$	$S_{RK}(t)$	$S_{RK} - S_T$	$I_T(t)$	$I_{RK}(t)$	$I_{RK} - I_T$
3/4. jul	235	231,03	-3,97	14,5	15,05	+0,55
19. jul	201	193,43	-7,57	22	24,70	+2,70
3/4. avg	153,5	151,97	-1,47	29	28,21	- 0,79
19. avg	121	120,49	-0,51	21	23,16	+2,16
3/4. sep	108	101,63	-6,37	8	15,23	+7,23
19. sep	97	91,50	-5,5	8	8,84	+0,84
4/5. okt	—	86,27	—	—	4,81	—
20 okt	83	83,59	+0,59	0	2,53	+2,53

Tabela 1.3

¹¹ Runge-Kuta metod su osmislili nemački matematičari Karl Runge i Martin Kuta oko 1900. godine i koristi se za numeričko rešavanje početnih problema. Više o ovom metodu visokog reda tačnosti može da se pročita u [15].

U tabeli 1.3 upoređeni su tačni podaci iz primera sa podacima aproksimiranim Runge-Kuta metodom. Iz te tabele se vidi da SIR model vrlo dobro može da predvidi broj osetljivih i broj inficiranih u ovom primeru. Gotovo za sve posmatrane vremenske trenutke SIR model je potcenjivao broj osetljivih, a precenjivao broj inficiranih, ali odstupanja nisu prevelika (najveće odstupanje je kod broja osetljivih za 19. jul i za taj datum približno je 8 osoba manje procenio model, ali u populaciji od 261 osobe to nije veliko odstupanje).

Bitno je napomenuti i to da je zbog izolacije ovog sela učinjeno to da su ljudi, pacovi i buve bili skoncentrisani na malom prostoru i samim tim u bliskom kontaktu, pa je stopa širenja i smrtnosti bila mnogo veća nego u Londonu, a karantin nije uspeo da spreči odlazak zaraženih pacova iz sela, pa je time uticaj izolacije sela na sprečavanje širenja kuge u okolnoj regiji bio vrlo mali [4]. Prema tome, za potrebe ovog modela bilo je zbog pojednostavljenja potrebno da se pretpostavi da se radi o izolovanoj populaciji, ali je se iz ovog primera vidi da bi krajnji ishod epidemije bio mnogo drugačiji kada ne bi bilo te pretpostavke, pa je zbog toga neophodan poseban oprez kada se postavljaju pretpostavke nekog modela, ali isto tako je neophodan oprez i pri postavljanu kontrolnih mera koje bi trebalo da zaštite stanovništvo.

1.2 SEIR model

Kod SIR modela je pretpostavljeno da svaki kontakt sa zaraženom osobom dovodi do prenosa infekcije i da se nakon toga simptomi bolesti i sposobnost prenošenja infekcije novozaraženog na ostale osetljive članove populacije pojavljuju odmah nakon tog kontakta. Sada će biti pretpostavljeno da postoji tzv. *period inkubacije* koji predstavlja vreme od zaražavanja do pojave prvih simptoma bolesti, pa će zbog toga biti formirana još jedna grupa u kojoj će se nalaziti oni članovi populacije koji se nalaze u periodu inkubacije. Ta grupa se obeležava slovom E , jer se u [3] period inkubacije na engleskom naziva “exposed period”, pa će se osobe iz te grupe nazivati „izloženi”. Sada će osobe iz grupe osetljivih, prvo da prelaze u grupu izloženih, pa u grupu inficiranih i na kraju u grupu oporavljenih (slika 1.6).



Slika 1.7

Ako se pretpostavi da tokom tog perioda ne može doći do prenosa infekcije i da je srednja dužina trajanja perioda inkubacije $\frac{1}{\kappa}$ dobija se model predstavljen sledećim sistemom diferencijalnih jednačina:

$$\begin{aligned}
S'(t) &= -\beta S(t)I(t) \\
E'(t) &= \beta S(t)I(t) - \kappa E(t), \\
I'(t) &= \kappa E(t) - \alpha I(t).
\end{aligned} \tag{1.8}$$

Sa druge strane, ako se posmatra opštiji slučaj u kom je moguće da dođe do prenosa infekcije tokom perioda inkubacije, ali da je infektivnost izložene osobe redukovana nekim faktorom ε , onda je sistem koji odgovara ovom modelu:

$$\begin{aligned}
S'(t) &= -\beta S(t)I(t) - \varepsilon\beta S(t)E(t) \\
E'(t) &= \beta S(t)I(t) + \varepsilon\beta S(t)E(t) - \kappa E(t), \\
I'(t) &= \kappa E(t) - \alpha I(t).
\end{aligned} \tag{1.9}$$

U sistemu (1.9) prva jednačina se odnosi na činjenicu da će se broj osetljivih smanjivati kontaktom sa zaraženom osobom ili kontaktom sa izloženom osobom, pri čemu deo $\varepsilon\beta(t)E(t)$ znači da neće svaki kontakt sa izloženom osobom dovesti do prenosa infekcije, već će ukupan broj kontakata koji do toga dovode biti redukovani faktorom ε .

Kod ovog modela dobija se da je osnovni reproduktivni broj:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha} + \frac{\varepsilon\beta N}{\kappa}.$$

Ovaj broj sada zapravo predstavlja koliko osoba može da zarazi jedna osoba izložena infekciji koja dolazi u potpuno osetljivu populaciju. Ta osoba stupa u kontakt sa $\frac{\beta N}{\kappa}$ osoba tokom perioda inkubacije dužine $\frac{1}{\kappa}$, ali ne dovodi svaki kontakt do prenosa infekcije, već samo udeo od ε tih kontakata, pa se dobija da nastaje $\frac{\varepsilon\beta N}{\kappa}$ novoinficiranih. Kada se toj osobi završi period inkubacije i ona pređe u grupu inficiranih, onda može da stupi u kontakt sa $\frac{\beta N}{\alpha}$ članova populacije tokom infektivnog perioda dužine $\frac{1}{\alpha}$, a svaki kontakt dovodi do prenošenja bolesti, pa toliko ima i novoinficiranih. Bitno je napomenuti da sada novoinficirani članovi populacije ne prelaze iz gupe osetljivih odmah u grupu inficiranih, već prvo prelaze u grupu izloženih, pa zapravo kod SEIR modela osnovni reproduktivni broj predstavlja prosečan broj novih članova grupe E koji nastaje od jedne osobe koja je bila izložena infekciji pre nego što je došla u potpuno osetljivu populaciju.

Može da se dokaže sličnom analizom kao kod SIR modela da je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ i da je $\lim_{t \rightarrow \infty} E(t) = 0$, što znači da će jednom sigurno doći do nestanka virusa iz populacije.

Ako postoje početni uslovi $S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0$ sličnom analizom kao kod SIR modela dobija se relacija konačnog obima epidemije:

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \frac{\beta}{\alpha}(N - S_\infty) + \frac{\beta\varepsilon}{\kappa}(N - S_\infty - I_0)$$

tj.

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_0 \left[1 - \frac{S_\infty}{N} \right] - \frac{\beta \varepsilon}{\kappa} I_0.$$

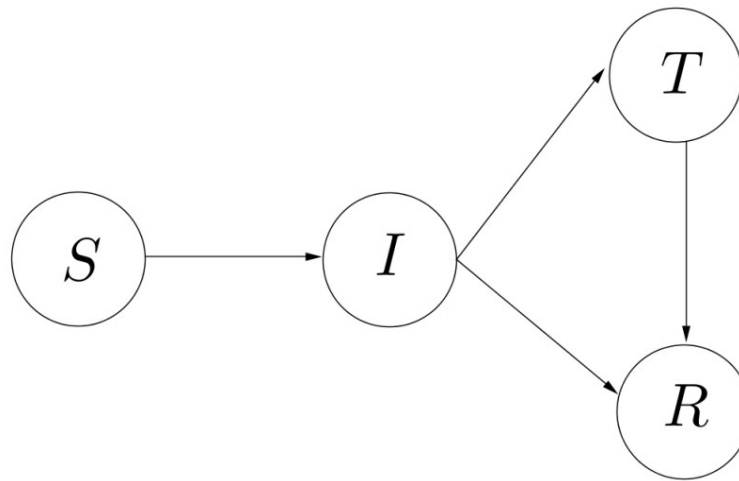
Da bi se iz relacije izostavio izraz u kom je činilac I_0 , potrebno je da se pretpostavi da je $I_0 = 0$, ali je onda neophodno da se pretpostavi da na početku posmatranog perioda u populaciji ima izloženih članova populacije, tj. da je $E_0 > 0$, jer da bi model imao smisla neophodno je da bar jedna od te dve grupe na početku posmatranog perioda bude neprazna. Na taj način relacija konačnog obima epidemije ima oblik:

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

Iz relacije konačnog obima epidemije ponovo može da se zaključi da je $S_\infty > 0$ tj. da uvek deo pupulacije ostaje nezahvaćen infekcijom, jer je desna strana relacije konačna, pa takva mora da bude i leva strana.

1.3 SITR model

U [3] opisan je model koji odgovara slučaju kada postoji tretman protiv bolesti koju virus izaziva. To znači da se na neke osobe koje su zaražene određenim virusom može primeniti tretman koji dovodi do smanjenja njihove infektivnosti, tj. do smanjenja njihove sposobnosti prenošenja virusa ostalim osetljivim članovima populacije. Zbog toga je potrebno uvesti novu grupu u kojoj će se nalaziti „*tretirani*” članovi populacije i koja će se obeležavati slovom T . U ovom modelu članovi populacije iz grupe osetljivih prelaze u grupu inficiranih, kao i kod SIR modela, ali neki inficirani članovi populacije prelaze u grupu tretiranih, pa tek onda u grupu oporavljenih, dok ostali članovi grupe inficiranih direktno prelaze u grupu oporavljenih, tj. bez tretmana, pa se tako dobija SITR model (slika 1.7).



Slika 1.8

Ako se pretpostavi da je γ deo inficiranih koji prelaze u grupu tretiranih u jedinici vremena, a da tretman smanjuje infektivnost za udeo δ i da je η stopa prelaska iz grupe T u grupu R u jedinici vremena, onda se dobija sledeći sistem diferencijalnih jednačina koji opisuje ovaj model:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)[I(t) + \delta T(t)] \\ I'(t) &= \beta S(t)[I(t) + \delta T(t)] - (\alpha + \gamma)I(t) \\ T'(t) &= \gamma I(t) - \eta T(t) \end{aligned} \quad (1.10)$$

Prva jednačina prethodnog sistema predstavlja činjenicu da se broj osetljivih članova populacije smanjuje nakon kontakta sa inficiranom ili nakon kontakta sa tretiranom osobom, pri čemu ne dovodi svaki kontakt sa tretiranom osobom do prenosa infekcije. U drugoj jednačini je uračunato to da se broj inficiranih smanjuje ili nakon prelaska u grupu tretiranih ili nakon prelaska u grupu oporavljenih. U sistemu je izostavljena četvrta jednakost koja bi opisala promenu broja oporavljenih zbog toga što se i kod ovog modela smatra da je obim populacije konstantan, pa je $S(t) + I(t) + T(t) + R(t) = N$ za svako t .

Kod ovog modela osnovni reproduktivni broj je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha + \gamma} + \frac{\gamma}{\alpha + \gamma} \frac{\delta \beta N}{\eta}$$

i njegov oblik može da se objasni na sledeći način:

Ako u potpuno osetljivu populaciju dođe osoba zaražena nekim virusom, onda ta osoba provede u proseku $\frac{1}{\alpha + \gamma}$ vremenskih trenutaka u grupi inficiranih (to se dobije iz druge jednačine sistema (2.10), jer se broj inficiranih smanjuje za stopu $\alpha + \gamma$) i za to vreme stupa u kontakt sa $\frac{\beta N}{\alpha + \gamma}$ osoba, pa toliko novih osoba može i da zarazi. Šansa da ta osoba pređe iz grupe inficiranih u grupu tretiranih je $\frac{\gamma}{\alpha + \gamma}$, a osoba koja se nalazi u grupi T u toj grupi provede $\frac{1}{\eta}$ vremenskih trenutaka, pa zbog toga može da stupi u kontakt sa $\frac{\beta N}{\eta}$ osoba, ali pošto ne dovodi svaki taj kontakt do prenosa infekcije, taj broj je redukovan faktorom δ .

I kod ovog modela kao i kod prethodnih može da se pokaže da je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$, kao i da je $\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = 0$.

Relacija konačnog obima epidemije koja odgovara ovom modelu izgleda ovako:

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

tj.

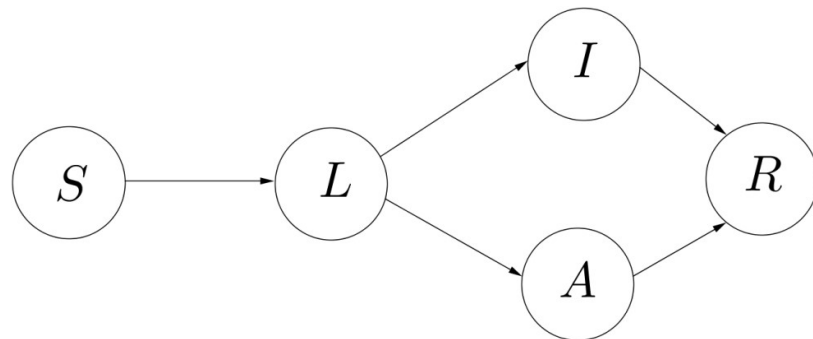
$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_0 \left[1 - \frac{S_\infty}{N} \right]$$

koja se dobija sličnom analizom kao kod SIR i SEIR modela, pri čemu je, kako bi se iz relacije izbegao izraz u kom se nalazi činilac T_0 , pretpostavljeno da je $T(0) = 0$, tj. da na početku posmatranja epidemije grupa T prazna, pa se zbog toga moralo pretpostaviti i da je $I_0 > 0$ da bi model imao smisla.

1.4 SLIAR model

Sada će biti razmotren model u kom postoji tzv. *latentni period* tokom kog osoba jeste zaražena, ali još uvek ne postoje nikakvi simptomi bolesti i osoba ne može da prenese virus na ostale članove populacije. U [3] ovaj model se naziva modelom širenja virusa gripa¹² (eng. „influenza model“).

Za ovaj model potrebno je da se formira grupa u kojoj će se nalaziti članovi populacije koji se nalaze u latentnom periodu i koja će se obeležavati slovom L , pri čemu se pretpostavlja da članovi populacije napuštaju ovu grupu sa stopom κ u jedinici vremena. Kada izađu iz grupe L kod osoba mogu da se razviju simptomi bolesti, ali i ne mora to da bude slučaj. Ako dođe do razvoja simptoma, onda osoba prelazi u grupu inficiranih, a ako do toga ne dođe, onda se osoba nalazi u tzv. *asimptomskom periodu* tokom kog nema nikakvih znakova bolesti, ali može da prenese infekciju na druge članove populacije, pri čemu je njena infektivnost redukovana faktorom δ . Dakle, potrebno je formirati i novu grupu A u kojoj će se nalaziti članovi populacije koji su u asimptomskom periodu i pretpostavlja se da osobe iz ove grupe u grupu oporavljenih prelaze sa stopom η u jedinici vremena. Takođe je pretpostavljeno da udeo p od broja osoba u grupi L prelazi u grupu I , a preostalih $1 - p$ prelazi u grupu A . Prelazak članova populacije iz jedne u drugu grupu prikazan je na slici 1.8.



Slika 1.9

¹² Grip je zarazna bolest disajnih puteva koju izaziva virus gripa. Može da se javi u raznim oblicima, od potpuno bezazlenih do smrtno opasnih. Prenosi se kapljicama u vazduhu koje nastaju kihanjem i kašljanjem zaražene osobe koje mogu da se prenesu i na rastojanje od oko metar i po. Virus gripa osoba može da prenese čak i pre nego što se simptomi bolesti razviju. Kod nekih osoba se može dogoditi da se simptomi uopšte ne razviju, ali ipak mogu da prenesu virus drugima. (Više o gripu može se naći na sajtu Centra za kontrolu i prevenciju bolesti, eng. Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/flu>)

Sistem diferencijalnih jednačina koji opisuje ovaj model izgleda ovako:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)[I(t) + \delta A(t)] \\ L'(t) &= \beta S(t)[I(t) + \delta A(t)] - \kappa L(t) \\ I'(t) &= p\kappa L(t) - \alpha I(t) \\ A'(t) &= (1 - p)\kappa L(t) - \eta A(t) \end{aligned} \quad (1.11)$$

Prva jednačina sistema pokazuje da se broj osetljivih smanjuje nakon kontakta sa inficiranim ili nakon kontakta sa osobom koja je u asimptomskom periodu, pri čemu ne dovodi svaki kontakt sa takvom osobom do prenosa infekcije već udeo od δ tih kontakata. I iz ovog sistema je kao u prethodnim slučajevima izostavljena jednačina koja se odnosi na promenu broja oporavljenih, jer važi da je $S(t) + L(t) + I(t) + A(t) + R(t) = N$, pri čemu se smatra da je obim populacije konstantan, pa je lako izračunati broj članova grupe R , ako je poznat broj članova prve četiri grupe.

Osnovni reproduktivni broj koji odgovara ovom modelu je:

$$\mathcal{R}_0 = p \frac{\beta N}{\alpha} + (1 - p) \frac{\delta \beta N}{\eta},$$

koji govori koliko novoinficiranih u proseku nastaje od jedne osobe koja se nalazi u latentnom periodu. Kada se u potpuno osetljivoj populaciji pojavi „latentna“ osoba ona tokom svog latentnog perioda ne može da zarazi niti jednu novu osobu, a nakon tog perioda šansa da se kod nje razviju simptomi bolesti je p i tada tokom vremena provedenog u grupi I može da zarazi $\frac{\beta N}{\alpha}$ osoba. Šansa da pređe u grupu onih koji su asimptomskom periodu je $1 - p$, a tokom svog vremena provedenog u grupi A osoba stupa u kontakt sa $\frac{\beta N}{\eta}$ osoba, pri čemu ne dovodi do prenosa virusa svaki od tih kontakata, već udeo od δ njih.

Relacija konačnog obima epidemije se dobija slično kao kod prethodnih modela, s tim da se zbog jednostavnosti pretpostavi da $I_0 = 0$ i $A_0 = 0$. Tako se dobije:

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = p \frac{\beta}{\alpha} (N - S_\infty) + (1 - p) \frac{\beta \delta}{\eta} (N - S_\infty)$$

tj.

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

Kao i do sada iz relacije konačnog obima epidemije se dobije da je $S_\infty > 0$ i da je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ i $\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) = 0$.

1.5 Karantinsko-izolacijski model

Pošto se virusi veoma brzo prilagođavaju novoj sredini i zbog toga dolazi do njihovog mutiranja neophodno je stalo pronalaziti nove vakcine za svaki novi tip istog virusa. Pošto je potrebno dosta vremena da bi se proizvela i distribuirala odgovarajuća vakcina neophodno je pronaći način zaštite od virusa kako bi se ublažile posledice širenja bolesti koju virus izaziva. Zbog toga se uvodi tzv. *karantin* koji podrazumeva odvajanje onih osoba do kojih se došlo na osnovu praćenja kontakata onih kod kojih je dijagnostikovana bolest (na primer takve osobe se zamole da ostanu kod kuće i da izbegavaju kontakte sa drugim ljudima). Dakle, ako se kod neke osobe ustanovi prisustvo virusa, onda se u karantin smeštaju sve osetljive osobe koje su bile u kontaktu sa njom. Pored karantina, nakon dijagnostikovanja bolesti inficirani se smešta u *izolaciju* tokom koje se leči i dodatno se ograničava broj kontakata sa drugim ljudima (izolacija je najčešće u bolnici i oboleli ima kontakt eventualno samo sa medicinskim osobljem koje nosi odgovarajuću zaštitnu opremu).

U [3] je opisan jedan karantinsko-izolacijski model koji je upotrebljen za modeliranje epidemije SARS¹³-a 2002 – 2003. godine.

Za modeliranje ove epidemije potrebno je, pored grupe E u kojoj se nalaze članovi populacije koji su izloženi virusu, ali nisu još uvek dijagnostikovani, dodati još dve grupe: prva se obeležava sa Q i u njoj se nalaze oni koji su u karantinu, a druga se obeležava slovom I i predstavlja one koji su izolovani, tj. hospitalizovani. Pretpostavke potrebne za postavljanje ovog modela su sledeće:

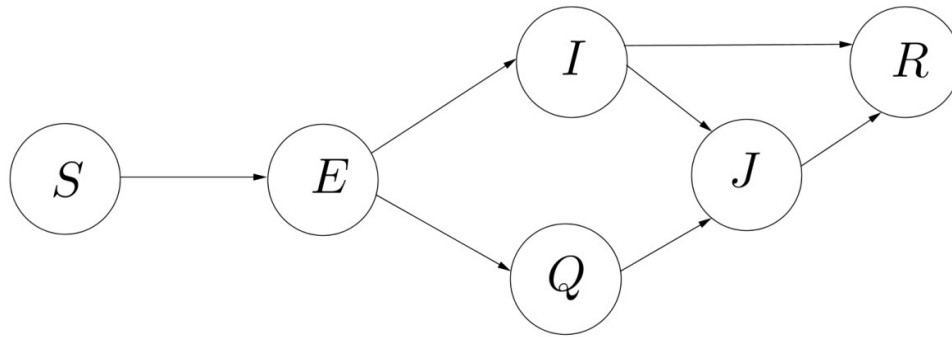
- ε_E je udeo kontakata jednog „izloženog“ sa „osetljivima“ koji dovode do prenosa virusa;
- „izloženi“ koji nisu smešteni u karantin postaju „inficirani“ sa stopom κ_E u jedinici vremena;
- „izloženi“ se smeštaju u karantin sa stopom γ_Q u jedinici vremena;
- karantin nije savršen, ali smanjuje stopu kontakata, tj. osobe smeštene u karantin će ostvarivati udeo ε_Q od ukupnog broja kontakata koje ostvaruje u normalnim okolnostima;
- „inficirani“ se sa stopom γ_I u jedinici vremena smeštaju u izolaciju;

¹³ SARS je teški akutni respiratorni sindrom (eng. severe acute respiratory syndrome) koju izaziva tzv. koronavirus koji se prenosi među životinjama, a 2002. godine se pojavio prvi inficirani čovek u jednoj kineskoj provinciji. Virus se prenosi sa životinje na čoveka ili kontaktom sa čoveka na čoveka. Do kraja 2003. godine registrovano je 8 096 slučajeva u 26 zemalja, a smrtnim ishodom je završilo 774 njih. (Više od ovom sindromu može se pronaći na sajtu Svetske zdravstvene organizacije: <http://www.who.int/ith/diseases/sars/en/>)

- izolacija, takođe, nije savršena, jer dolazi do kontakta obolelog i medicinskog osoblja, pa može da dođe do prenosa virusa sa stopom infektivnosti ε_I ;
- osobe u karantinu se prate i kod njih se simptomi bolesti pojavljuju sa stopom κ_Q i odmah se izoluju;
- „inficirani“ se oporavljaju sa stopom α_I , a izolovani sa stopom α_J u jedinicama vremena i prelaze u grupu R .

Dakle, osetljivi koji je bio u kontaktu sa infektivnom osobom¹⁴ prelazi u grupu izloženih i ako zdravstveni sistem prepozna tu osobu kao nekoga ko je bio u kontaktu sa zaraženim, onda se ona smešta u karantin, a u suprotnom ta osoba nakon perioda inkubacije postaje inficirana i prelazi u grupu I (period inkubacije ovde traje $\frac{1}{\kappa_E}$ jedinica vremena). U karantinu se osobe prate i kada se pojave prvi simptomi bolesti smeštaju se u izolaciju, tj. u grupu J . „Inficirane“ osobe, tj. one koje su smeštene u grupu I , nisu ni pod kakvim nadzorom, niti je njihova stopa kontakata smanjena, oni još uvek nisu dijagnostikovani, a kada se dijagnostikuje bolest kod njih oni prelaze u izolaciju. Međutim, ako se ne dijagnostikuju, onda oni u grupi I provode svoj infektivni period dužine $\frac{1}{\alpha_I}$ nakon čega prelaze u grupu „oporavljenih“. „Izolovani“ u grupi J provode $\frac{1}{\alpha_J}$ vremenskih jedinica i onda se oporavljaju i prelaze u grupu R .

Kretanje članova populacije u ovom modelu prikazano je na slici 1.9.



Slika 1.10

Sistem diferencijalnih jednačina koji opisuje ovaj model izgleda ovako:

¹⁴ Pod infektivnom osobom se smatra ona osoba koja je zaražena virusom i može da ga prenese bez obzira na to u kojoj grupi se nalazi, tj. ne mora nužno da bude u grupi I .

$$\begin{aligned}
S'(t) &= -\beta S(t) [\varepsilon_E E(t) + \varepsilon_E \varepsilon_Q Q(t) + I(t) + \varepsilon_J J(t)] \\
E'(t) &= \beta S(t) [\varepsilon_E E(t) + \varepsilon_E \varepsilon_Q Q(t) + I(t) + \varepsilon_J J(t)] \\
&\quad - (\kappa_E + \gamma_Q) E(t) \\
Q'(t) &= \gamma_Q E(t) - \kappa_Q Q(t) \\
I'(t) &= \kappa_E E(t) - (\alpha_I + \gamma_J) I(t) \\
J'(t) &= \kappa_Q Q(t) + \gamma_J I(t) - \alpha_J J(t)
\end{aligned} \tag{1.12}$$

Može da se primeti da za $\gamma_Q = \gamma_J = \kappa_Q = \alpha_J = 0$ ovaj model postaje SEIR model, tj. model sa grupom izloženih u kojem nisu primenjene kontrolne mere.

Za potrebe ovog modela se umesto osnovnog reproduktivnog broja, $\mathcal{R}_0$, definiše tzv. *kontrolni reproduktivni broj*, $\mathcal{R}_C$, koji predstavlja broj novoinficiranih koji nastaju od jednog inficiranog koji dolazi u potpuno osetljivu populaciju pri čemu su postavljene kontrolne mere. U postavljenim kontrolnim merama je zapravo i jedina razlika između ta dva reproduktivna broja. Dakle, $\mathcal{R}_C$ se od $\mathcal{R}_0$ razlikuje po tome što ne opisuje sam početak izbijanja bolesti, već opisuje početak prepoznavanja epidemije, tj. prepoznato je da postoji epidemija u nekoj drugoj populaciji i zdravstveni sistem u posmatranoj populaciji je na vreme pripremio kontrolne mere. Kontrolni reproduktivni broj ima sledeći oblik:

$$\mathcal{R}_C = \frac{\varepsilon_E \beta N}{D_1} + \frac{\kappa_E \beta N}{D_1 D_2} + \frac{\kappa_E \gamma_J \varepsilon_J \beta N}{D_1 D_2 \alpha_J} + \frac{\gamma_Q \varepsilon_E \varepsilon_Q \beta N}{D_1 \kappa_Q} + \frac{\gamma_Q \varepsilon_J \beta N}{D_1 \alpha_J}$$

gde je $D_1 = \kappa_E + \gamma_Q$, a $D_2 = \alpha_I + \gamma_J$.

Nastanak ovakvog oblika kontrolnog reproduktivnog broja može da se objasni na sledeći način:

Ako u potpuno osetljivu populaciju dođe jedan „izloženi“ onda on u grupi E provodi $\frac{1}{D_1}$ vremenskih jedinica i za to vreme stupa u kontakt sa $\frac{\beta N}{D_1}$, ali samo udeo od ε_E njih dovodi do prenosa virusa. Iz grupe E on prelazi ili u grupu I ili u grupu Q . Pošto $\kappa_E E$ „izloženih“ prelazi iz E u I , a $(\kappa_E + \gamma_Q)E$ ukupno osoba izlazi iz grupe E u jedinici vremena, onda je šansa da osoba iz grupe E pređe u grupu I $\frac{\kappa_E E}{(\kappa_E + \gamma_Q)E} = \frac{\kappa_E}{D_1}$. Osoba u grupi I provodi $\frac{1}{D_2}$ vremenskih jedinica i za to vreme stupa u kontakt sa $\frac{\beta N}{D_2}$ osoba pri čemu svaki kontakt dovodi do prenosa virusa. Kada osoba pređe u grupu I onda može da pređe ili u grupu J sa šansom $\frac{\gamma_J}{D_2}$ ili u grupu R . Ako pređe u grupu J , onda tu provodi u proseku $\frac{1}{\alpha_J}$ vremenskih jedinica i stupa u kontakt sa $\frac{\varepsilon_J \beta N}{\alpha_J}$ osoba, jer je broj kontakata redukovan faktorom ε_J i svaki kontakt dovodi do prenosa virusa. Šansa da iz grupe E pređe u Q je $\frac{\gamma_Q}{D_1}$ i tu provodi $\frac{1}{\kappa_Q}$ vremenskih jedinica, pri čemu stupa u kontakt sa $\frac{\varepsilon_Q \beta N}{\kappa_Q}$, jer je broj kontakata redukovan faktorom ε_Q , a samo ε_E tih kontakata dovodi do prenosa virusa. Kada

izađe iz grupe Q osoba prelazi u J i tamo provodi $\frac{1}{\alpha_J}$ vremenskih jedinica i za to vreme stupa u kontakt sa $\frac{\varepsilon_J \beta N}{\alpha_J}$, jer je broj kontakata redukovao faktorom ε_J , a svaki kontakt dovodi do prenosa virusa.

Parametri γ_Q i γ_J su *kontrolni parametri* i oni bi trebalo da budu što veći, jer predstavljaju brzinu otkrivanja osoba koje su bile u kontaktu sa infektivnom osobom i brzinu njihovog smeštanja u karantin, kao i brzinu otkrivanja „inficiranih“ i njihovo smeštanje u izolaciju. Parametri ε_Q i ε_J zavise od strogosti karantina i izolacije i trebalo bi da budu što manji, jer je neophodno da infektivni članovi populacije stupaju u kontakt sa što je moguće manjim brojem drugih, kako bi epidemija brže prestala.

Relacija konačnog obima epidemije se dobija na sličan način kao kod prethodnih modela, pri čemu se pretpostavi da je $S(0) + E(0) = N$ i $Q(0) = I(0) = J(0) = 0$, pa relacija ima sledeći oblik:

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = \mathcal{R}_c \left[1 - \frac{S_\infty}{N} \right]$$

i odatle se ponovo dobija da je $S_\infty > 0$.

1.6 SIR model sa demografskim efektom

U prethodnim modelim je bio zanemaren uticaj nataliteta i mortaliteta na model, jer je pretpostavljeno da epidemija traje dovoljno kratko tako da ne dođe do značajnih demografskih promena u populaciji. Za bolesti kao što su boginje je stalno prisutan priliv osetljivih članova kroz rađanje, pa je za takve bolesti neophodno uračunati natalitet i nemoguće ih je iskoreniti, tj. stalno su prisutne u populaciji, pa su takve bolesti *endemske*. Za ovakve bolesti je korisno u svakom trenutku znati koliko ima inficiranih članova populacije, kao i stopu nastanka novoinficiranih kako bi se uspostavile odgovarajuće mere kojim bi se bolest u populaciji mogla držati pod kontrolom. Iako se čini da su u savremenom društvu boginje bezazlena dečija bolest, postoje delovi sveta u kojima je smrtnost od posledica ove bolesti veoma visoka, pa je dobro sada u model uvrstiti i smrtnost od posledica bolesti, što u prethodnim modelima nije bio slučaj.

U [4] je postavljen jedan vrlo jednostavan model u kom je uračunat konstantan broj novorođenih u jedinici vremena λ i stopa mortaliteta μ , pri čemu je broj umrlih u svakoj od tri grupe proporcionalan obimu odgovarajuće grupe i ukupan broj umrlih u nekim trenutku je manji od broja novorođenih. Uračunata je, takođe, i smrtnost od posledica bolesti tako što se pretpostavlja da je udeo onih koji nakon izlaska iz grupe inficiranih prežive f , a udeo onih koji umru $1 - f$. Na ovaj način obim populacije više nije konstantan, pa bi trebalo da se dobije sistem od četiri diferencijalne jednačine, ali pošto i dalje vredi da je $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ jedna od njih može da se izostavi, pa je izostavljena jednačina koja se odnosi na broj oporavljenih. Tako je dobijen sledeći sistem:

$$\begin{aligned}
S'(t) &= \Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t) \\
I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \mu I(t) - \alpha I(t) \\
N'(t) &= \Lambda - (1-f)\alpha I(t) - \mu N(t)
\end{aligned} \tag{1.13}$$

Ako je $f = 1$ to znači da svi članovi populacije prežive bolest, tj. nema umiranja od posmatrane bolesti. U tom slučaju treća jednačina sistema 1.13 ima oblik

$$N'(t) = \Lambda - \mu N(t)$$

i to je jedna obična diferencijalna jednačina čije je rešenje:

$$N(t) = \frac{\Lambda}{\mu} - ce^{-\mu t},$$

pa se dobije da je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{\Lambda}{\mu}$$

ova veličina je *maksimalni mogući obim populacije* (eng. carrying capacity) i obeležava se slovom K . Ovo znači da kada se u SIR model uzme u obzir demografski uticaj, pri čemu posmatrana bolest nije smrtonosna, dobija se da će populacija stalno rasti do svog maksimalnog obima K .

Model 1.13 je kvalitativno analiziran, ali je pre toga potrebno da se proverí da li je sistem pravilno postavljen, tj. da li je moguće da se dogodi da broj članova neke od grupa postane negativan. Pošto je $S'(t) \geq 0$ za $S(t) = 0$ i $I'(t) \geq 0$ za $I(t) = 0$ to znači da ako u nekom trenutku ne bude više članova ovih dveju grupa, onda će njihov broj ili da raste ili da ostane konstantan, što znači da sigurno neće postati negativan. Sa druge strane vidi se da je $N'(t) \leq 0$ za trenutak t u kom je $N(t) = K$, pa to znači da ako u bilo kom trenutku obim populacije dostigne svoj maksimum, on će početi da opada ili će ostati na tom maksimalnom nivou, pa otuda sledi da je $N \leq K$.

Za kvalitativnu analizu cilj je naći tačke ravnoteže sistema i diskutovati njihovu stabilnost. Posebno je bitna asimptotska stabilnost, jer ona znači da svako rešenje datog sistema teži ka toj ravnotežnoj tački, bez obzira na to kakvi su početni uslovi.

Da bi se odredila tačka ravnoteže (S_∞, I_∞) potrebno je prve dve jednačine sistema 1.13 izjednačiti sa nulom, pa se dobije

$$\begin{aligned}
\Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S(t) &= 0 \\
\beta S(t)I(t) - \mu I(t) - \alpha I(t) &= 0
\end{aligned}$$

iz čega se vidi da je na osnovu druge jednačine $I_\infty = 0$ ili $\beta S_\infty = \mu + \alpha < \beta K$.

- Kada se $I_\infty = 0$ ubaci u prvu jednačinu dobija se da je $S_\infty = K$ i tako se dobila tačka ravnoteže $(S_\infty, I_\infty) = (K, 0)$ i ona predstavlja stanje u kom nema inficiranih u populaciji, pa se naziva *ravnotežna tačka bez bolesti* (eng. disease-free equilibrium).

- Kada je $\beta S_\infty = \mu + \alpha$, odnosno $S_\infty = \frac{\mu + \alpha}{\beta}$ iz prve jednačine dobija se da je $I_\infty = \frac{\Lambda}{\mu + \alpha} - \frac{\mu}{\beta}$, pa je ravnotežna tačka $(S_\infty, I_\infty) = \left(\frac{\mu + \alpha}{\beta}, \frac{\Lambda}{\mu + \alpha} - \frac{\mu}{\beta}\right)$, pod uslovom da je $\beta K > \mu + \alpha$. U tom ravnotežnom stanju postoji konstantan broj inficiranih, što znači da je bolest stalno prisutna u populaciji pa je to *endemska ravnotežna tačka*.

Sada je neophodno ispitati stabilnost obe ove tačke koristeći linearizaciju oko tačke ravnoteže. Za to je potrebno prvo uvesti nove dve promenljive:

$$y(t) = S(t) - S_\infty$$

$$z(t) = I(t) - I_\infty,$$

pa kada se ove promenljive uvrste u prve dve jednačine sistema 1.13 i kada se iskoristi Tejlorov razvoj u ravnotežnoj tački, pri čemu se izdvoje samo linearni delovi, dobija se:

$$\begin{aligned}\tilde{y}'(t) &= -(\beta I_\infty + \mu)\tilde{y}(t) - \beta S_\infty \tilde{z}(t) \\ \tilde{z}'(t) &= \beta I_\infty \tilde{y}(t) + (\beta S_\infty - \mu - \alpha)\tilde{z}(t).\end{aligned}$$

Ovo je jedan sistem linearnih homogenih diferencijalnih jednačina kojem odgovara matrica:

$$\begin{bmatrix} -(\beta I_\infty + \mu) & -\beta S_\infty \\ \beta I_\infty & (\beta S_\infty - \mu - \alpha) \end{bmatrix}.$$

- Ako se posmatra ova matrica za ravnotežnu tačku bez bolesti $(S_\infty, I_\infty) = (K, 0)$, onda prethodna matrica izgleda ovako:

$$\begin{bmatrix} -\mu & -\beta K \\ 0 & \beta K - \mu - \alpha \end{bmatrix}$$

i njoj odgovaraju karakteristični koreni $\lambda_1 = -\mu$ i $\lambda_2 = \beta K - \mu - \alpha$, pa pošto je za asimptotsku stabilnost neophodno da svi realni delovi karakterističnih korena budu negativni otuda sledi da je ova tačka ravnoteže asimptotski stabilna ako je $\beta K < \mu + \alpha$, a pošto je za postojanje endemske ravnotežne tačke potrebno upravo suprotno od toga, iz toga sledi da *ravnotežna tačka bez bolesti je asimptotski stabilna samo ako ne postoji endemska ravnotežna tačka*.

- Ako se posmatra endemska ravnotežna tačka, onda je matrica sistema

$$\begin{bmatrix} -\beta I_\infty - \mu & -\beta S_\infty \\ \beta I_\infty & 0 \end{bmatrix}$$

i ovde nije tako jednostavno iz oblika karakterističnih korena analizirati znak realnog dela, pa je zgodno primeniti osobinu dvodimenzionalnih matrica da one imaju karakteristične korene sa negativnim realnim delovima ako je njihova determinanta pozitivna, a trag negativan, pa pošto to stvarno važi za posmatranu matricu dobija se da, ako postoji, *endemska ravnotežna tačka je uvek asimptotski stabilna*.

Za ovaj model je osnovni reproduktivni broj

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta K}{\mu + \alpha}$$

zbog toga što kada se u potpuno osetljivoj populaciji maksimalnog obima pojavi jedan zaraženi on stupa u kontakt sa βK osoba u jedinici vremena, a pošto infektivni period ovde traje u proseku $\frac{1}{\mu + \alpha}$ jedinica vremena, jer je uračunata i prirodna smrtnost, onda se dobija da on ukupno može u proseku da zarazi $\frac{\beta K}{\mu + \alpha}$ osoba. Ovaj broj daje sledeću analizu:

- Ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, onda je $\beta K < \mu + \alpha$, tj. postoji samo ravnotežna tačka bez bolesti i ona je asimptotski stabilna.
- Ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda je $\beta K > \mu + \alpha$, pa je ravnotežna tačka bez bolesti nestabilna, ali postoji endemska tačka ravnoteže koja je stabilna.

Prema tome, važi sledeće: *Ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, onda će bolest nestati iz populacije, a ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda će bolest biti stalno prisutna u populaciji.*

Može da se primeti da je razlika između osnovnog reproduktivnog broja kod opšteg SIR modela i modela sa demografskim efektom u tome što ovde od $\mathcal{R}_0$ zavisi da li će bolest nestati iz populacije ili će u njoj biti stalno prisutna, dok je kod opšteg SIR modela bolest sigurno nestajala iz populacije, a $\mathcal{R}_0$ je određivalo koliko velike razmere će broj inficiranih dostići.

Asimptotska stabilnost endemske ravnotežne tačke obezbeđuje da broj članova svake grupe teži nekoj stalnoj vrednosti. Kada ta ravnotežna tačka ne bi bila stabilna, onda bi bile moguće značajne oscilacije, pa bi u tom slučaju podaci dobijeni iz eksperimenata bili nepouzdati i ne bi dobro predviđali ponašanje populacije u budućnosti.

Ovaj model može dodatno da se zakomplikuje ako se pretpostavi da su broj novorođenih i stopa kontakata neke funkcije obima populacije, tj. $\Lambda = \Lambda(N)$ i $\beta = \beta(N)$, pa se tada dobija sistem za koji nije tako jednostavno analizirati tačke ravnoteže, pa zbog toga neće biti ovde razmatrane.

1.7 SIS model

Ovde će biti izložen još jedan model koji opisuje bolest koja je endemska. Radi se od modelu bolesti kod koje inficirani nakon oporavka ne stiču imunitet protiv ponovnog inficiranja. To znači da ovde postoje samo dve grupe i to grupa osetljivih i grupa inficiranih, pri čemu se inficirani nakon oporavka vraćaju ponovo u grupu osetljivih. Ovakav model može da se primeni pri modeliranju širenja bolesti koje su izazvane nekom bakterijom, jer se tada ne stiče imunitet protiv nove infekcije izazvane istom bakterijom.

Prvo će biti razmotren model u kom nije uračunat natalitet i mortalitet, a posmatra se bolest koja nije smrtonosna, pa je obim populacije N konstantan. Tada sistem diferencijalnih jednačina koji odgovara ovom modelu je sledeći:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) + \alpha I(t) \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) \end{aligned} \quad (1.14)$$

pošto važi da je $N = S(t) + I(t)$ za svako t , onda se sistem 1.14 svodi na jednačinu

$$I'(t) = \beta(N - I(t))I(t) - \alpha I$$

i ovo je jedna logistička diferencijalna jednačina koja se može zapisati i u obliku

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

gde je $A = N - \frac{\alpha}{\beta}$, koja se rešava veoma jednostavno razdvajanjem promenljivih tako da je opšte rešenje

$$I(t) = \frac{A}{e^{-A(\beta t + c)} + 1}$$

ako je $A > I$, tj.

$$I(t) = \frac{-A}{e^{-A(\beta t + c)} - 1}$$

ako je $A < I$. Međutim, bez obzira na to kakvo je A u odnosu na I , vidi se da važi sledeće

- ako je $A > 0$, onda je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = A$;
- ako je $A \leq 0$, onda je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$.

Kod ovog modela osnovni reproduktivni broj ima isti oblik kao kod običnog SIR modela $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\alpha}$, pa otuda sledi da je $A = N \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$, što daje sledeće:

- ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = A$, pa bolest opstaje u populaciji, pri čemu broj inficiranih vremenom teži vrednosti $N \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$.
- ako je $\mathcal{R}_0 \leq 1$, onda je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$, što znači da bolest nestaje iz populacije.

1.8 SIS model sa demografskim efektom

Ako se u SIS model uvrsti natalitet i mortalitet kao i mogućnost umiranja od posmatrane bolesti, onda model izgleda ovako:

$$\begin{aligned} S'(t) &= \Lambda - \beta S(t)I(t) - \mu S + f\alpha I(t) \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) - \mu I(t) \end{aligned} \quad (1.15)$$

pri čemu je Λ broj novorođenih u jedinici vremena, μ stopa mortaliteta, α stopa oporavka¹⁵, a f stopa preživljavanja. Obim populacije nije konstantan pa je

$$N'(t) = \Lambda - \mu N(t) - (1 - f)\alpha I(t)$$

i važi da je $N(t) = S(t) + I(t)$ za svako t .

Ako je $f = 1$, tj. svi prežive bolest, onda se za obim populacije sličnom analizom kao kod SIR modela sa demografskim efektom dobija da je $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K$, pa zbog toga ovde osnovni reproduktivni broja ima oblik kao kod SIR modela sa demografskim efektom

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta K}{\alpha + \mu},$$

a isto tako se iz toga dobija da je, na osnovu jedne od osobina autonomnih sistema diferencijalnih jednačina, sistem (1.15) ekvivalentan sistemu u kom je N zamenjeno svojom granicom, pa je zato polazni sistem ekvivalentan jednačini

$$I'(t) = \beta(K - I(t))I(t) - (\alpha + \mu)I(t)$$

koja je takođe jedna logistička jednačina na osnovu čijeg rešenja se može zaključiti sledeće:

- ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = K \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$, dakle bolest opstaje;
- ako je $\mathcal{R}_0 \leq 1$, onda je $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$, što znači da bolest nestaje iz populacije.

Kada je $f < 1$ pošto važi da je $N(t) = S(t) + I(t)$ za svako t , onda je u [4] umesto sistema 1.15 posmatran njemu ekvivalentan sistem:

$$\begin{aligned} I'(t) &= \beta(N(t) - I(t))I(t) - (\mu + \alpha)I(t) \\ N'(t) &= \Lambda - \mu N(t) - (1 - f)\alpha I(t), \end{aligned} \tag{1.16}$$

pa kada se obe ove jednačine izjednače sa nulom dobijaju se dve ravnotežne tačke:

- ravnotežna tačka bez bolesti $(I_\infty, N_\infty) = (0, K)$ i tada je $S_\infty = K$
- endemska ravnotežna tačka $(I_\infty, N_\infty) = \left(N_\infty - \frac{\mu + \alpha}{\beta}, N_\infty\right)$ i tada je $S_\infty = \frac{\mu + \alpha}{\beta}$, koja ponovo postoji pod uslovom da je $\beta K > \mu + \alpha$.

Kada se ponovo diskutuje stabilnost ravnotežnih tačaka pomoću linearizacije sistema kojoj odgovara matrica koeficijenata

¹⁵ Pod oporavkom se ovde podrazumeva izlazak iz grupe inficiranih bez obzira na to da li je osoba preživela ili umrla od bolesti.

$$\begin{bmatrix} \beta(N_\infty - 2I_\infty) - (\mu + \alpha) & \beta I_\infty \\ -(1-f)\alpha & -\mu \end{bmatrix}, \quad (1.17)$$

onda se dobija sledeće:

- za ravnotežnu tačku bez bolesti matrica 1.17 izgleda ovako:

$$\begin{bmatrix} \beta K - (\mu + \alpha) & 0 \\ -(1-f)\alpha & -\mu \end{bmatrix}$$

pa su njeni karakteristični $\lambda_1 = \beta K - (\mu + \alpha)$ i $\lambda_2 = -(\mu + \alpha)$, pa da bi ravnotežna tačka bila asimptotski stabilna potrebno je realni delovi karakterističnih korena budu negativni, jasno je da je λ_2 uvek negativan, a λ_1 je negativan ako važi da je $\beta K < (\mu + \alpha)$, tj. ako je $\mathcal{R}_0 < 1$ i to je uslov za asimptotsku stabilnost;

- za endemsku ravnotežnu tačku matrica 1.17 ima oblik:

$$\begin{bmatrix} -\beta I_\infty & \beta I_\infty \\ -(1-f)\alpha & -\mu \end{bmatrix}$$

pri čemu ovde nije jednostavno diskutovati znak karakterističnih korena, ali pošto se vidi da je trag ove matrice negativan, a determinata pozitivna, zaključuje se da je endemska tačka ravnoteže, ako postoji, asimptotski stabilna.

Na osnovu prethodnog dolazi se do istog zaključka kao kod SIR modela sa demografskim efektom: *Ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, onda će bolest nestati iz populacije, a ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda će bolest biti stalno prisutna u populaciji.*

U odeljku 1.1 je pokazano da udeo populacije koji je potrebno uspešno imunizovati kako bi se izbegla epidemija $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$, pa je isto toliki deo neophodno uspešno imunizovati kako bi se iskorenila neka endemska bolest iz populacije i za takvu populaciju se kaže da ima *imunitet krda* (eng. herd immunity). Jedina bolest u svetu za koju je ovo postignuto su velike boginje za koje je $\mathcal{R}_0 \approx 5$, pa je bilo neophodno imunizovati više od 80% populacije kako bi se obezbedio imunitet krda [4].

Glava 2

Stohastički modeli

U ovom poglavlju će biti predstavljeni stohastički modeli koji se koriste u epidemiologiji. Postoje različiti pristupi ovoj temi i različiti tipovi modela. U radu će biti predstavljeni najjednostavniji modeli, a to su modeli lanaca Markova sa diskretnim vremenom, jer su, kao i uvek, jednostavni modeli polazna tačka za dalja istraživanja. Pored ovih modela u [4] su analizirani i lanci Markova sa neprekidnim vremenom, kao i modeli zasnovani na stohastičkim diferencijalnim jednačinama.

Do razvoja stohastičkih modela je došlo zbog toga što iako je analiza determinističkih modela relativno jednostavna, ipak je realnije opisati neku epidemiju stohastičkim modelom, jer je bolje definisati verovatnoću prenosa infekcije između dva pojedinca, nego sa sigurnošću reći da li je došlo do tog prenosa ili ne kao što je to slučaj kod determinističkih modela koji se oslanjaju na to da je posmatrana populacija veoma velika [8]. Problem sa stohastičkim modelima je u tome što oni moraju da budu što jednostavniji, kako bi se mogli matematički analizirati. Međutim, korišćenjem različitih kompjuterskih metoda mogu da nađu svoju praktičnu upotrebu o čemu više može da se vidi u [9].

Modeli koji će biti izloženi u nastavku zasnovani su na determinističkim SIS i SIR modelima sa demografskim efektima, s tim da će sada $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ biti slučajne promenljive koje predstavljaju redom broj osetljivih, inficiranih i oporavljenih u trenutku t . Pošto će biti reč o lancima Markova sa diskretnim vremenom, to znači da će se procesi posmatrati nad prebrojivim parametarskim skupom $T = \{0, \Delta t, 2\Delta t, 3\Delta t, \dots\}$, a skup stanja će takođe biti prebrojiv, što znači da će slučajne promenljive $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ biti diskretnog tipa.

2.1 SIS model u formi diskretnog lanca Markova

U ovom odeljku će biti opisan SIS model sa demografskim efektima u obliku lanca Markova sa diskretnim vremenom koji odgovara determinističkom modelu predstavljenom u odeljku 1.8, pri čemu se pretpostavlja da su stope nataliteta i mortaliteta jednake i biće obeležene sa μ , što znači da je u sistemu (1.15) $\Lambda = \mu N$. Pretpostaviće se takođe da nema umiranja od posledica bolesti izazvane virusom, pa je u sistemu (1.15) $f = 1$. Iz ovih pretpostavki sledi da se posmatra populacija čiji je obim konstantan i iznosi N , pa će zbog toga biti dovoljno da se posmatra samo jedna slučajna promenljiva i to $I(t)$ zbog toga se epidemija modelira procesom $\{I(t), t \in T\}$ kojem odgovara deterministički model:

$$I'(t) = \beta(N - I(t))I(t) - (\mu + \alpha)I(t). \quad (2.1)$$

Posmatranom procesu je potrebno pridružiti funkciju verovatnoće

$$p_i(t) = P\{I(t) = i\}$$

što predstavlja verovatnoću da se proces u trenutku t nađe u stanju $i \in S$, gde je S skup svih mogućih stanja u kojima posmatrani proces može da se nađe i ovom slučaju taj skup je $S = \{0, 1, 2, \dots, N\}$ i treba da važi da je $\sum_{i=0}^N p_i(t) = 1$. Koristeći prethodne verovatnoće može da se definiše i vektor verovatnoće

$$p(t) = [p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t)]^T. \quad (2.2)$$

Pošto dati proces treba da bude lanac Markova, onda za njega mora da važi tzv. *Markovljevo svojstvo*, tj. treba da važi

$$\begin{aligned} P\{I(t + \Delta t) = i_{n+1} | I(0) = i_0, I(\Delta t) = i_1, I(2\Delta t) = i_2, \dots, I(t) = i_n\} \\ = P\{I(t + \Delta t) = i_{n+1} | I(t) = i_n\} \end{aligned}$$

što znači da stanje procesa u trenutku $t + \Delta t$ zavisi samo od stanja procesa u trenutku t , a ne i od svih prethodnih trenutaka. Ovo u epidemiološkom smislu znači da broj inficiranih u nekom trenutku zavisi samo do broja inficiranih u prethodnom trenutku.

Da bi se mogao formulisati model neophodno je definisati odnos između stanja procesa u trenutku t i stanja procesa u trenutku $t + \Delta t$, pa zbog toga treba da se definišu verovatnoće prelaza iz stanja i u stanje j u jednom koraku, tj. tokom vremenskog intervala Δt :

$$p_{ji}(t + \Delta t) = P\{I(t + \Delta t) = j | I(t) = i\}.$$

Pošto je deterministički SIS model autonoman, tj. nezavisan od vremena, onda će takav biti i model u formi diskretnog lanca Markova, pa se za takav proces kaže da je *homogen*, zbog toga se umesto $p_{ji}(t + \Delta t)$ može pisati samo $p_{ji}(\Delta t)$. Ovo znači da verovatnoća prelaza iz stanja i u stanje j zavisi samo od dužine vremenskog intervala, a ne i od pozicije tog intervala u vremenu.

Kako bi se još pojednostavio model pretpostaviće se da je vremenski interval Δt dovoljno mali tako da se u tom intervalu broj inficiranih može promeniti za najviše jedan. Ovo znači da je potrebno da se tokom tog vremenskog intervala ili jedna osoba zarazi: $i \rightarrow i + 1$, ili jedna osoba oporavi, odnosno neka osoba iz grupe inficiranih umre (nezavisno od bolesti koju virus izaziva) $i \rightarrow i - 1$ ¹⁶, ili stanje ostane nepromenjeno: $i \rightarrow i$, što bi značilo da nije došlo ni do kakve promene broja inficiranih, ali se u grupi osetljivih desila jedna smrt i istovremeno i jedno rađanje kako bi obim populacije ostao konstantan.

Sada kada su sve pretpostavke postavljene dobijaju se verovatnoće prelaza iz stanja i u stanje j :

¹⁶ U ovom slučaju, ako umre neka inficirana osoba, da bi obim populacije bio konstantan, mora da se rodi novi član populacije, a novorođenčad se nalaze u grupi osetljivih, to znači da se broj inficiranih smanjuje za jedan, a broj osetljivih povećava za jedan, ali pošto je za model bitno samo ponašanje slučajne promenljive koja broji inficirane, onda to rađanje nema uticaja na model.

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \beta i (N - i) \Delta t, j = i + 1 \\ (\mu + \alpha) i \Delta t, j = i - 1 \\ 1 - [\beta i (N - i) + (\mu + \alpha) i] \Delta t, j = i \\ 0, \text{ u svim ostalim slučajevima} \end{cases} \quad (2.3)$$

gde je i dalje β stopa kontakata, a α stopa oporavka.

Prvi izraz u (2.3) predstavlja verovatnoću da se jedna nova osoba zarazi, drugi je verovatnoća oporavka ili smrti inficiranog (koja nije uzrokovana bolešću koju virus izaziva), a treća je verovatnoća istovremenog rađanja i umiranja u grupi osetljivih.

Ako se u (2.3) stavi da je $b_i := \beta i (N - i)$ i da je $d_i := (\mu + \alpha)i$ dobija se:

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} b_i \Delta t, j = i + 1 \\ d_i \Delta t, j = i - 1 \\ 1 - [b_i + d_i] \Delta t, j = i \\ 0, \text{ u svim ostalim slučajevima} \end{cases} \quad (2.4)$$

Pošto se radi o verovatnoći, onda $p_{ij}(\Delta t) \in [0,1]$, što znači da Δt mora da bude dovoljno malo tako da verovatnoća u niti jednom od datih slučajeva ne bude negativna ili veća od 1, pa zbog toga se Δt treba izabrati tako da važi:

$$\max_{i \in \{1,2,\dots,N\}} \{(b_i + d_i)\Delta t\} \leq 1.$$

Sada može da se definiše i *matrica prelaza u jednom koraku* $P(\Delta t)$ tako što su njeni elementi odgovarajuće verovatnoće prelaza definisane sa (2.4) poređane tako da je npr. u matrici na poziciji (1,1) verovatnoća prelaza iz stanja 0 u stanje 0, tj. $p_{0,0}(\Delta t)$, na poziciji (1,2) je verovatnoća prelaza $p_{0,1}(\Delta t)$, na poziciji (1,3) verovatnoća prelaza $p_{0,2}(\Delta t)$ itd, tj. u prvoj koloni su verovatnoće prelaza iz stanja 0 u bilo koje drugo stanje, u drugoj koloni verovatnoće prelaza iz stanja 1 u druga stanja itd, pa zbog definicije verovatnoće prelaza (2.2) suma svake kolone mora da bude jednaka 1. Prema tome, matrica prelaza $P(\Delta t)$ izgleda ovako:

$$\begin{bmatrix} 1 & d_1 \Delta t & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 - [b_1 + d_1] \Delta t & d_2 \Delta t & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_1 \Delta t & 1 - [b_2 + d_2] \Delta t & d_3 \Delta t & \dots & 0 & 0 & 0 \\ & & \vdots & & \ddots & & \vdots & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & b_{N-2} \Delta t & 1 - [b_{N-1} + d_{N-1}] \Delta t & d_N \Delta t \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & b_{N-1} \Delta t & 1 - d_N \Delta t \end{bmatrix}$$

$p_{0,0}(\Delta t) = 1$, jer ako u nekom trenutku nema više inficiranih, onda ih ni u narednom trenutku sigurno neće biti zbog toga što kada jednom u populaciji nestane inficiranih epidemija prestaje. Ovo znači da kada se jednom sistem nađe u stanju $i = 0$, onda iz tog stanja ne može da pređe niti u jedno drugo stanje, pa se za takvo stanje kaže da je *apsorbujuće*.

$p_{N,N}(\Delta t) = 1 - [b_N + d_N] \Delta t$, pa pošto je $b_N = \beta N(N - N) = 0$, dobija se da je $p_{N,N}(\Delta t) = 1 - d_N(\Delta t)$.

Zahvaljujući matrici prelaza ako je poznat početni vektor verovatnoće $p(0)$ moguće je vektor verovatnoća $p(\Delta t)$ predstaviti u sledećim obliku

$$p(\Delta t) = P(\Delta t)p(0),$$

pa onda ako se trenutak Δt posmatra kao početni trenutak dobija da je

$$p(2\Delta t) = P(\Delta t)p(\Delta t) = P(\Delta t)P(\Delta t)p(0) = P^2(\Delta t)p(0),$$

nastavljajući tako dobija se da ako je $t = n\Delta t$, onda je

$$p(t) = P^n(\Delta t)p(0). \quad (2.5)$$

Na osnovu verovatnoća prelaza definisanih u (2.4) može se odrediti verovatnoća da sistem u trenutku $t + \Delta t$ bude u stanju i , tj. verovatnoća da u trenutku $t + \Delta t$ bude i inficiranih i to pomoću sledeće rekurzije u kojoj se vidi zavisnost te verovatnoće od odgovarajućih verovatnoća u trenutku t :

$$p_i(t + \Delta t) = p_{i-1}(t)p_{i,i-1}(t) + p_{i+1}(t)p_{i,i+1}(t) + p_i(t)p_{i,i}(t),$$

za $i = 1, 2, \dots, N$, odnosno

$$p_i(t + \Delta t) = p_{i-1}(t)b_{i-1}\Delta t + p_{i+1}(t)d_{i+1}\Delta t + p_i(t)[1 - (b_i + d_i)\Delta t]$$

za $i = 1, 2, \dots, N$.

Prethodna rekurzija se pomoću matrice prelaza $P(\Delta t)$ i vektora verovatnoće $p(t)$ može zapisati na sledeći način:

$$p(t + \Delta t) = P(\Delta t)p(t) = P^{n+1}(\Delta t)p(0).$$

Očekivano stanje procesa $\{I(t), t \in T\}$ u trenutku t može da se predstavi na sledeći način:

$$E(I(t)) = \sum_{i=1}^N i p_i(t),$$

pa se onda očekivano stanje procesa u trenutku $t + \Delta t$ može odrediti korišćenjem rekurzije:

$$\begin{aligned} E(I(t + \Delta t)) &= \sum_{i=0}^N i p_i(t + \Delta t) \\ &= \sum_{i=1}^N i p_{i-1}(t)b_{i-1}\Delta t + \sum_{i=0}^{N-1} i p_{i+1}(t)d_{i+1}\Delta t + \sum_{i=0}^N i p_i(t) \\ &\quad - \sum_{i=0}^N i p_i(t)b_i\Delta t - \sum_{i=0}^N i p_i(t)d_i\Delta t \end{aligned}$$

razlika prve i četvrte sume kada se naizmenično napiše jedan član prve, pa jedan član četvrte sume daje:

$$(p_0(t)b_0 - 0 + 2p_1(t)b_1 - p_1(t)b_1 + \dots + Np_{N-1}b_{N-1} - (N-1)p_{N-1}b_{N-1} - Np_Nb_N)\Delta t = \sum_{i=0}^N p_i b_i \Delta t,$$

a treća suma jednaka je sa $E(I(t))$, pa ostaje

$$E(I(t + \Delta t)) = E(I(t)) + \sum_{i=0}^N p_i b_i \Delta t - \sum_{i=0}^N i p_i(t) d_i \Delta t.$$

Sada kada se u prethodnoj jednakosti b_i i d_i zamene dobija se:

$$\begin{aligned} E(I(t + \Delta t)) &= E(I(t)) + \sum_{i=0}^N p_i(t) \beta i(N-i) \Delta t - \sum_{i=0}^N i p_i(t) (\mu + \alpha) i \Delta t \\ &= E(I(t)) + \beta N \sum_{i=0}^N i p_i(t) \Delta t - \beta \sum_{i=0}^N i^2 p_i(t) \Delta t \\ &\quad - (\mu + \alpha) \sum_{i=0}^N i^2 p_i(t) \Delta t \\ &= E(I(t)) + (\beta N - (\mu + \alpha)) E(I(t)) \Delta t - \beta E(I^2(t)) \Delta t \end{aligned}$$

i tako je dobijena diferencna jednačina za srednju vrednost iz koje se vidi da srednja vrednost zavisi od drugog momenta, pa ove jednačine ne mogu da se reše osim ako se ne postave dodatne pretpostavke za momente višeg reda.

Pošto je poznato da važi da je $E(I^2(t)) \geq E^2(I(t))$ dobija se da očekivanje zadovoljava sledeću nejednačinu:

$$\frac{E(I(t + \Delta t)) - E(I(t))}{\Delta t} \leq (\beta N - (\mu + \alpha)) E(I(t)) - \beta E(I^2(t)),$$

pa kada $\Delta t \rightarrow 0$

$$\begin{aligned} \frac{dE(I(t))}{dt} &\leq (\beta N - (\mu + \alpha)) E(I(t)) - \beta E(I^2(t)) \\ &= \beta (N - E(I(t))) E(I(t)) - (\mu + \alpha) E(I(t)), \end{aligned}$$

a ovaj poslednji izraz kada se $E(I(t))$ zameni sa $I(t)$ jednak je desnoj strani diferencijalne jednačine (2.1) koja odgovara determinističkom SIS modelu, pa može da se zaključi da je očekivanje slučajne promenljive u stohastičkom SIS modelu manje nego rešenje $I(t)$ determinističkog SIS modela.

Rečeno je već da je stanje $i = 0$ apsorbujuće. Za svako drugo stanje $i \in \{1, \dots, N\}$ kaže se da je *prolazno*, jer iz njega može da se pređe u neko drugo stanje. To se vidi iz matrice prelaza, jer u svakoj drugoj koloni, osim prve, ima najmanje dve pozitivne verovatnoće prelaza. Takođe može da se kaže i da je svako stanje $i \in \{0, 1, \dots, N\}$ dostižno, jer

$$(\forall j \in \{0, 1, \dots, N\})(\exists i \in \{1, \dots, N\}) p_{j,i}(\Delta t) > 0,$$

tj. u svakoj vrsti matrice prelaza postoji bar jedan pozitivan element.

Može da se pokaže da za stohastičku matricu $P(\Delta t)$, koja ima tačno jedno apsorbujuće stanje, važi da matrica $P^n(\Delta t)$ kada $n \rightarrow \infty$ teži matrici čiji su svi elementi prve vrste jednaki 1, a svi ostali elementi te matrice su 0. Pošto prva vrsta te matrice predstavlja verovatnoće prelaska iz bilo kog stanja u stanje $i = 0$, ovo zapravo znači da će u dovoljno dugom vremenskom periodu sistem sigurno doći u apsorbujuće stanje. Iz ovoga na osnovu (2.5) sledi da je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = [1, 0, 0, \dots, 0]^T.$$

Iz prethodnog može da se zaključi da kod ovog modela populacija uvek teži stanju bez bolesti, za razliku od determinističkog modela kod kog je to zavisilo od osnovnog reproduktivnog broja. Međutim, dostizanje tog stanja može da veoma potraje u zavisnosti od parametara modela.

U narednom primeru je prikazan jedan stohastički SIS model u formi diskretnog lanca Markova.

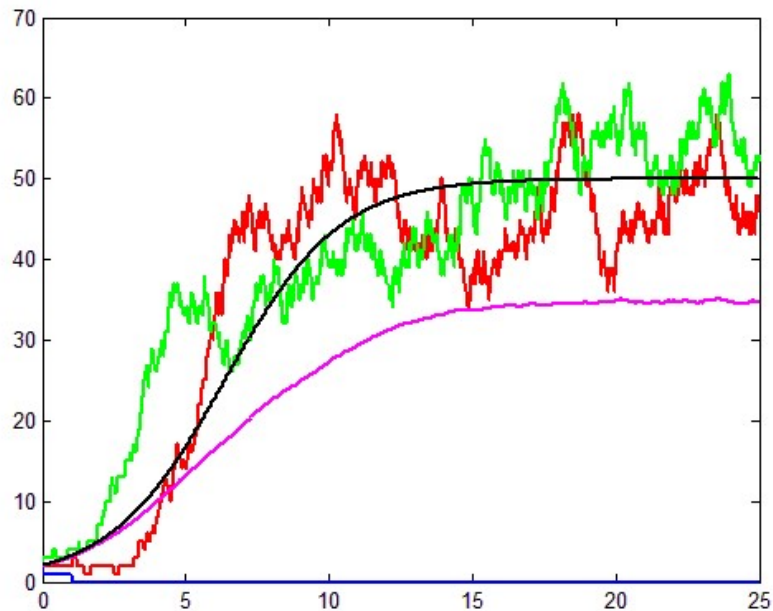
Primer 2.1: Posmatrana je populacija obima $N = 100$ u vremenskom intervalu dugom 25 vremenskih jedinica. Za stopu kontakta je uzeta vrednost $\beta = 0,01$, što znači da jedan pojedinac stupa u kontakt sa jednim članom populacije u jedinici vremena. Za stopu oporavka uzeta je vrednost $\alpha = 0.25$, a za stopu nataliteta/mortaliteta uzeto je $\mu = 0.25$. Na početku posmatranog perioda u populaciji postoje dva zaražena člana, pa je $I(0) = 2$. Vremenski korak je $\Delta t = 0,01$, tj. simulacije su vršene u 2500 koraka.

Koristeći program MATLAB izvršene su simulacije prethodno opisanog SIS modela¹⁷ (kod kojim je simuliran proces dat je u Prilogu) i rezultati su upoređeni sa odgovarajućim determinističkim SIS modelom koji je aproksimiran Runge-Kuta metodom. Na slici 2.1 je predstavljena promena broja inficiranih u odnosu na vreme za deterministički i stohastički model.

Na slici 2.1 je prvo prikazano kretanje broja inficiranih u odnosu na vreme u tri simulacije stohastičkog SIS modela (zelena, crvena i plava linija). Sa te slike se vidi da dve simulacije SIS model u formi diskretnog lanca Markova (crvena i zelena linija) prate rešenje determinističkog modela (crna linija) i tada se ne dostiže stanje bez bolesti ni nakon 2500 koraka, dok se u slučaju treće simulacije, čiji je rezultat predstavljen plavom bojom, stanje bez bolesti dostiže već u 104. koraku. Kod te treće simulacije je u prvom koraku jedna od dve zaražene osobe na početku prestala biti inficirana¹⁸ i tako je ostala samo jedna zaražena osoba i taj broj je ostao sve do 104. koraka nakon kog više nije bilo inficiranih, pa je došlo do nestanka bolesti iz populacije.

¹⁷ Simuliranje diskretnog lanca Markova je izvršeno prilagođavanjem postupka opisanog u [16].

¹⁸ Ovo znači da je inficirana osoba ili ozdravila ili umrla, pri čemu njena smrt nije izazvana posmatranom bolešću.



Slika 2.1

Rozom bojom je na slici 2.1 prikazana linija koja je dobijena tako što je izvršeno 500 simulacija i onda je određen prosečan broj inficiranih za svaki vremenski trenutak. Ta linija odgovara zaključku da je očekivani broj inficiranih u stohastičkom modelu manji ili jednak od broja inficiranih iz determinističkog modela.

2.2 SIR model u formi diskretnog lanca Markova

SIR model u formi diskretnog lanca Markova koji će biti opisan odgovara determinističkom SIR modelu sa demografskim efektima opisanom u odeljku 1.6, pri čemu su stopa nataliteta i mortaliteta jednake i bolest izazvana virusom nije fatalna. Kod ovog modela postoje tri odvojene grupe, pa zbog toga i tri diskretne slučajne promenljive $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$, ali pošto je pretpostavljeno da je obim populacije konstantan, dovoljno je da se posmatraju dve diskretne slučajne promenljive $S(t)$ i $I(t)$, koje su međusobno nezavisne, a epidemija se modelira procesom $\{(S(t), I(t)), t \in T\}$, kojem je potrebno pridružiti zajedničku funkciju raspodele

$$p_{(s,i)}(t) = P\{S(t) = s, I(t) = i\}$$

što predstavlja verovatnoću da se proces u trenutku t nađe u stanju $(s, i) \in S$, tj. da u trenutku t bude s osetljivih, a i inficiranih, pri čemu je

$$S = \{(s, i) | s, i \in \{0, 1, \dots, N\}\}.$$

Ovaj proces, kao i proces koji je odgovarao SIS modelu, takođe ima svojstvo Markova i homogen je, pa su verovatnoće prelaza u [4] definisane sa:

$$p_{(s+k,i+j),(s,i)}(\Delta t) = P\{(\Delta S, \Delta I) = (k, j) | (S(t), I(t)) = (s, i)\}$$

i predstavljaju verovatnoću da se tokom vremenskog intervala dužine Δt broj osetljivih promeni za k , a broj inficiranih za j , pri čemu je $\Delta S = S(t + \Delta t) - S(t)$, dok je $\Delta I = I(t + \Delta t) - I(t)$.

Vremenski interval Δt i ovde treba da bude dovoljno kratak tako da se tokom njega broj osetljivih ili broj inficiranih promeni najviše za 1, tj. da se tokom tog vremenskog intervala desi ili jedno novo inficiranje: $(s, i) \rightarrow (s - 1, i + 1)$; ili jedan oporavak od bolesti izazvane virusom: $(s, i) \rightarrow (s, i - 1)$; ili jedan smrtni slučaj koji nije izazvan bolešću koju virus izaziva i istovremeno jedno novo rađanje, kako bi obim populacije ostao konstantan: $(s, i) \rightarrow (s + 1, i - 1)$; ili jedan smrtni slučaj u grupi oporavljenih i istovremeno jedno novo rađanje: $(s, i) \rightarrow (s + 1, i)$. Tako se dobijaju verovatnoće prelaza:

$$p_{(s+k,i+j),(s,i)}(\Delta t) = \begin{cases} \beta s i \Delta t, (k, j) = (-1, 1) \\ \alpha i \Delta t, (k, j) = (0, -1) \\ \mu i \Delta t, (k, j) = (1, -1) \\ \mu(N - s - i) \Delta t, (k, j) = (1, 0) \\ 1 - [\beta s i + \alpha i + \mu(N - s)] \Delta t, (k, j) = (0, 0) \\ 0, \text{ u svi ostalim slučajevima} \end{cases}$$

pri čemu Δt mora da bude odabrano tako da u svakom od datih 5 slučajeva verovatnoća bude u intervalu $[0, 1]$.

Iz definicije verovatnoća prelaza se vidi da je stanje $(N, 0)$ apsorbujuće, jer je $p_{(N,0),(N,0)} = 1$, a sva ostala stanja iz skupa S su prolazna¹⁹. To znači da će i ovde proces težiti stanju bez bolesti, nezavisno od osnovnog reproduktivnog broja, ali brzina dostizanja tog stanja zavisi od parametara modela.

Pošto su sada stanja data u obliku uređenih parova, nije tako jednostavno predstaviti matricu prelaza, kao što je to bio slučaj kod SIS modela, jer je to matrica formata $N^2 \times N^2$.

Verovatnoća da se proces u trenutku $t + \Delta t$ nađe u stanju (s, i) može da se odredi ponovo pomoću rekurzije koja sada ima sledeći oblik:

$$\begin{aligned} p_{(s,i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1,i-1)}(t) p_{(s-1,i+1),(s,i)}(\Delta t) + p_{(s,i+1)}(t) p_{(s,i-1),(s,i)}(\Delta t) \\ & + p_{(s-1,i+1)}(t) p_{(s+1,i-1),(s,i)}(\Delta t) + p_{(s-1,i)}(t) p_{(s+1,i),(s,i)}(\Delta t) \\ & + p_{(s,i)}(t) p_{(s,i),(s,i)}(\Delta t), \end{aligned}$$

odnosno,

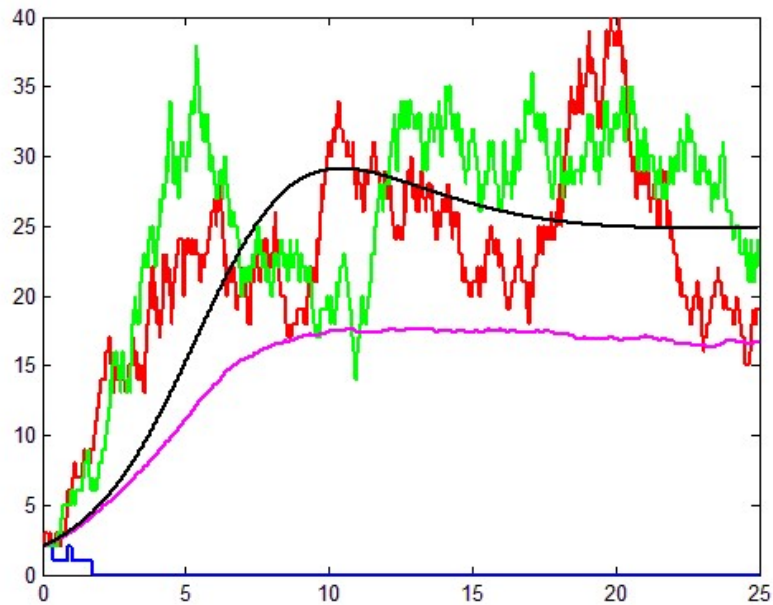
¹⁹ Kada bi bilo $\mu = 0$, tj. kada natalitet i mortalitet ne bi uticali na model, postojalo bi $N + 1$ apsorbujućih stanja koja bi bila oblika $(s, 0)$, $s \in \{0, 1, \dots, N\}$.

$$\begin{aligned}
p_{(s,i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1,i-1)}(t) \beta s i \Delta t + p_{(s,i+1)}(t) \alpha i \Delta t + p_{(s-1,i+1)}(t) \mu i \Delta t \\
& + p_{(s-1,i)}(t) \mu (N - s - i) \Delta t + p_{(s,i)}(t) 1 \\
& - [\beta s i + \alpha i + \mu (N - s)] \Delta t.
\end{aligned}$$

Kao i kod SIS modela, očekivano stanje procesa u nekom datom vremenskom trenutku zavisi od momenata višeg reda, pa ga nije tako lako izračunati, osim u slučajevima kada se postave dodatne pretpostavke. Takođe, sličnom analizom kao u prethodnom odeljku se može doći do zaključka da je očekivanje slučajne promenljive koja predstavlja broj inficiranih u stohastičkom SIR modelu u formi diskretnog lanca Markova manje ili jednako broju inficiranih iz determinističkog SIR modela sa demografskim efektom. Istovremeno, očekivani broj osetljivih u stohastičkom modelu je onda veći ili jednak broju osetljivih iz determinističkog modela.

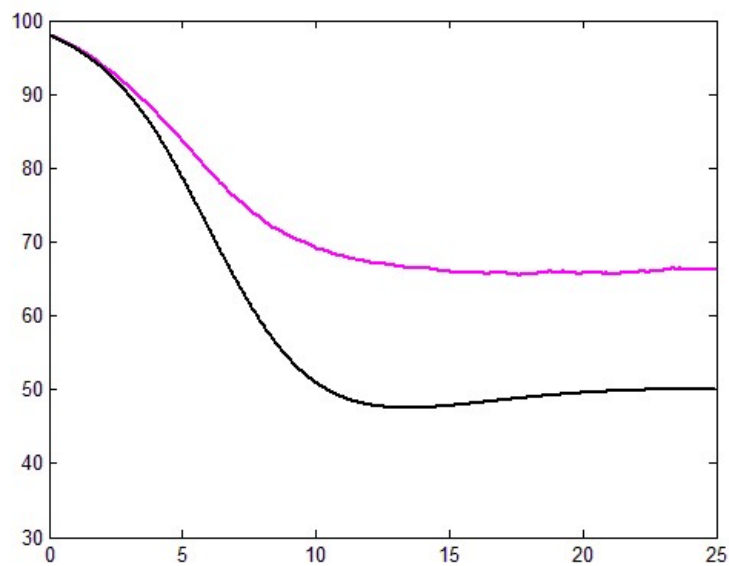
Primer 2.2: Posmatrana je populacija obima $N = 100$, pri čemu je $\beta = 0,01$, $\alpha = 0,25$, $\mu = 0,25$, $S(0) = 98$, a $I(0) = 2$. Populacija je posmatrana tokom 25 vremenskih jedinica sa korakom $\Delta t = 0,01$. Izvršene su simulacije u MATLAB-u (kod kojim je simuliran proces dat je u Prilogu) i tako je dobijena slika 3.2 na kojoj je predstavljen broj inficiranih u odnosu na vreme.

Na slici 2.2 su prvo prikazane tri simulacije stohastičkog SIR modela u formi diskretnog lanca Markova (crvena, zelena i plava linija). Sa te slike se vidi da dve simulacije SIR model u formi diskretnog lanca Markova (zelena i crvena linija) prate deterministički SIR model sa demografskim efektom (crna linija), ali da se stanje bez bolesti ne dostiže ni nakon 2500 koraka, dok se kod treće simulacije (plava linija) to stanje dostiglo već nakon 178. koraka. Kod treće simulacije je do 36. koraka broj inficiranih ostao jednak početnom broju od 2 inficirana u populaciji. Nakon toga je jedna osoba prestala biti inficirana, pa je u populaciji ostao samo jedan inficirani i taj broj se zadržao do 90. koraka, nakon kog je jedna nova osoba zaražena i u populaciji je ponovo bilo 2 inficirana. Taj broj se zatim zadržao do 104. koraka kada je ponovo ostao samo jedan inficirani koji je nakon 178. koraka izašao iz grupe inficiranih i u populaciji više nije bilo inficiranih, što je označilo nestanak bolesti iz populacije.



Slika 2.2

Na slici 2.2 je prikazano i kretanje prosečnog broja inficiranih u odnosu na vreme nakon izvršenih 500 simulacija (roza linija). Može se uočiti da ta linija odgovara zaključku da je očekivanje slučajne promenljive koja predstavlja broj inficiranih u stohastičkom SIR modelu u formi diskretnog lanca Markova manje ili jednako broju inficiranih iz determinističkog SIR modela sa demografskim efektom.



Slika 2.3

Na slici 2.3 je prikazano kretanje prosečnog broja osetljivih nakon izvršenih 500 simulacija (roza linija) i kada se ta linija uporedi sa linijom koja predstavlja kretanje broja osetljivih u determinističkom SIR modelu sa demografskim efektom (crna linija) vidi se da to odgovara zaključku da je očekivani broj osetljivih u stohastičkom modelu veći ili jednak broju osetljivih iz determinističkog modela.

2.3 Verovatnoća brzog širenja bolesti

Do brzog širenja bolesti izazvane virusom dolazi kada se naglo poveća broj inficiranih. Iako je u prethodna dva odeljka pokazano da i kod SIS i kod SIR modela u formi diskretnog lanca Markova tokom vremena sigurno dolazi do stanja bez bolesti, u primerima 2.1 i 2.2 je utvrđeno da nekada do dostizanja tog stanja može da prođe veoma dug vremenski period. U ovom odeljku će biti pokazano da verovatnoća da dođe do naglog širenja bolesti u nekom zatvorenom vremenskom intervalu zavisi od osnovnog reproduktivnog broja, kao što je to, uostalom, bio i slučaj kod determinističkih modela.

Model u formi diskretnog lanca Markova može da se posmatra kao slučajan hod, jer u jednom koraku stanje može da se promeni najviše za jedan. Neka je p verovatnoća da se broj inficiranih poveća za 1 (u smislu slučajnog hoda to bi bio korak udesno), a q verovatnoća da se broj inficiranih smanji za 1 (u smislu slučajnog hoda to bi bio korak ulevo). Zbir p i q ne mora da bude jednak 1, jer postoji i treći slučaj – da broj inficiranih ostane nepromenjen. Zbog svega toga ovo je jedan tzv. problem propasti kockara (eng. Gambler's ruin problem) koji je zvog ove treće opcije ostajanja na istoj poziciji malo modifikovan. Može da se pokaže da je verovatnoća da se ovaj proces nađe u stanju 0, ako je krenuo iz stanja $i_0 > 0$:

$$P\{I(t) = 0\} = \begin{cases} 1, & p \leq q \\ \left(\frac{q}{p}\right)^{i_0}, & p > q \end{cases}$$

Iz definicija verovatnoća prelaza i kod SIS i kod SIR modela u formi diskretnog lanca Markova dobija se da je $p = \beta i(N - i)\Delta t$, a $q = (\mu + \alpha)i\Delta t$, pa ako se pretpostavi da je $\beta = \frac{b}{N}$, gde je b broj kontakata u jedinici vremena, onda je $p = \left(b - \frac{bi}{N}\right)i\Delta t$. Za dovoljno veliku populaciju, tj. kada $N \rightarrow \infty$, $p = bi\Delta t$, pa je zbog toga verovatnoća da se sistem nađe u stanju 0:

$$P\{I(t) = 0\} = \begin{cases} 1, & \frac{b}{\mu + \alpha} \leq 1 \\ \left(\frac{\mu + \alpha}{b}\right)^{i_0}, & \frac{b}{\mu + \alpha} > 1, \end{cases}$$

$\frac{b}{\mu + \alpha}$ je baš osnovni reproduktivni broj kada $N \rightarrow \infty$, pa je najzad

$$P\{I(t) = 0\} = \begin{cases} 1, & \mathcal{R}_0 \leq 1 \\ \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)^{i_0}, & \mathcal{R}_0 > 1 \end{cases}$$

i to je verovatnoća da se u nekom vremenskom intervalu $[T_1, T_2]$ dođe do stanja bez bolesti, međutim, ovde je potrebno naći verovatnoću suprotnog događaja da do tog stanja ne dođe, tj. da dođe do brzog širenja bolesti, pa je, konačno, verovatnoća naglog širenja bolesti

$$\begin{cases} 0, & \mathcal{R}_0 \leq 1 \\ 1 - \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)^{i_0}, & \mathcal{R}_0 > 1. \end{cases}$$

2.4 Raspodela konačnog obima epidemije

Kod determinističkih modela je pokazano da može da se proceni ukupan broj članova populacije koji će biti zaraženi tokom trajanja epidemije i to je određivano relacijom konačnog obima epidemije. Kod stohastičkih modela zbog verovatnoće koja je prisutna ne može se tačno odrediti takva relacija, ali je moguće odrediti raspodelu slučajne promenljive koja predstavlja ukupan broj inficiranih tokom trajanja epidemije. Za određivanje te raspodele postoje različiti pristupi. Ovde će biti opisan jedan jednostavan metod određivanja raspodele konačnog obima epidemije koji je opisan u [4] gde je korišćen tzv. *ugrađeni lanac Markova* (eng. embedded Markov chain) koji može da bude primenjen jedino na SIR model bez demografskih efekata, jer će se u tom slučaju, po okončanju epidemije, u grupi oporavljenih nalaziti svi oni koji su tokom trajanja epidemije bili inficirani, pa će broj oporavljenih u trenutku završetka epidemije biti traženi konačan obim epidemije.

Prilikom formiranja ugrađenog lanca Markova stohastički SIR model, koji je opisan u odeljku 2.2, iskorišćen je tako što je prvo zanemaren uticaj nataliteta i mortaliteta, tj. $\mu = 0$, pa tako u tom modelu tokom vremenskog intervala Δt dolazi ili do novog inficiranja ili do oporavka inficiranog ili ne dolazi ni do kakve promene. Međutim, za ugrađeni lanac su bitni samo slučajevi u kojima dolazi do promene, pa zbog toga u ovom lancu postoje samo dve vrste promene stanja: oporavak inficiranog $(s, i) \rightarrow (s, i - 1)$ ili inficiranje osetljivog $(s, i) \rightarrow (s - 1, i + 1)$. Zbog ovoga dužina intervala Δt više nije bitna, tj. nije bitno vreme koje protekne između dve promene, već je samo bitno da je do promene došlo. Prema tome, parametarski skup je sada $T = \{0, 1, 2, \dots\}$.

Ugrađeni lanac Markova je dakle proces $\{(S(n), I(n)), n \in T\}$, kojem je pridružena funkcija verovatnoće

$$p_{(s,i)}(n) = P\{S(n) = s, I(n) = i\}$$

koja predstavlja verovatnoću da nakon n promena stanja u populaciji bude s osetljivih i i inficiranih.

Skup svih mogućih stanja je

$$S = \{ (s, i) \mid s \in \{0, 1, \dots, N\}; i \in \{0, 1, \dots, N - s\} \}.$$

Za primenu ovog metoda neophodno je sada izračunati verovatnoće prelaza iz jednog stanja u drugo u jednom koraku. Verovatnoća oporavka u ugrađenom lancu se dobija na osnovu verovatnoće prelaza za stohastički SIR model, tako što je verovatnoća oporavka u ugrađenom lancu uslovna verovatnoća da je došlo do oporavka, ako znamo da se neka promena stanja dogodila, pa je to

$$\frac{\alpha i \Delta t}{\alpha i \Delta t + \beta s i \Delta t} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta s}$$

i ona zavisi samo od s , tj. samo od broja osetljivih, pa može da se obeleži sa p_s . Pošto je jedina druga promena stanja u ovom procesu inficiranje osetljivog člana populacije, onda je verovatnoća za to $1 - p_s$. Tako se dobije da je

$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(n) = \begin{cases} p_s, & (k, j) = (0, -1) \\ 1 - p_s, & (k, j) = (-1, 1) \end{cases}$$

Na osnovu verovatnoća prelaza u jednom koraku može da se formira matrica prelaza u jednom koraku, T , pomoću koje može da se odredi stanje procesa nakon određenog broja promena stanja, ako je poznato stanje procesa na početku, tj. ako je poznat vektor verovatnoća $p(0)$ tako što važi da je

$$p(n) = T^n p(0).$$

Pošto je cilj svega ovoga da se dobije raspodela konačnog obima epidemije, potrebno je da se za svako moguće stanje procesa odredi verovatnoća da proces bude u tom stanju po završetku epidemije. To se dobija u vektoru koji predstavlja graničnu vrednost za $\lim_{n \rightarrow \infty} T^n p(0)$. Najduži put od početnog stanja $(N - 1, 1)$ do stanja u kom nema inficiranih, tj. do stanja u kom je $i = 0$, je onaj gde prvo svi iz grupe osetljivih prelaze u grupu inficiranih: $N - 1$ promena, a kasnije iz te grupe u grupu oporavljenih: N promena. Zbog toga je maksimalan broj promena potrebnih da se dogode dok sistem ne dođe u stanje bez bolesti $2N - 1$, pa će se granična vrednost prethodnog limesa najkasnije dostići za $n = 2N - 1$, što znači da je raspodela konačnog obima epidemije predstavljena vektorom verovatnoće $p(2N - 1) = T^{2N-1} p(0)$.

Primer 2.3: Neka je data populaciju obima $N = 3$. Tada je skup svih mogućih stanja procesa

$$S = \{(0, 0), (0, 1), (0, 2), (0, 3), (1, 0), (1, 1), (1, 2), (2, 0), (2, 1), (3, 0)\}.$$

Ovaj proces ima 4 apsorbujuća stanja, a to su sva ona stanja u kojima je $i = 0$. Za ta stanja je verovatnoća ostanka u tom stanju 1, a verovatnoća prelaska u bilo koje drugo stanje 0.

Matrica prelaza u jednom koraku koja odgovara ovom procesu je dimenzije 10×10 i u njenoj prvoj koloni su verovatnoće prelaza iz stanja $(0, 0)$ u bilo koje drugo stanje, u drugoj koloni su verovatnoće prelaza iz stanja $(0, 1)$ u druga stanja itd.

$$T = \begin{bmatrix} 1 & p_0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & p_0 & 0 & 1-p_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1-p_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & p_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & p_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1-p_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & p_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Verovatnoća $p_0 = 1$, jer ako nema više osetljivih, onda je jedina moguća promena oporavak inficiranog, pa je to siguran događaj. Prema tome, matrica T je jedna stohastička matrica, jer joj je suma svake kolone 1.

Matrica prelaza u $2N - 1 = 5$ koraka je

$$T^5 = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1-p_1 & 1-p_1^2 & 0 & (1-p_1^2)(1-p_2) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & p_1 & p_1^2 & 0 & p_1^2(1-p_2) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & p_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

Ako se uzme da je početni vektor verovatnoća, $p(0)$, vektor koji na devetoj poziciji, koja odgovara stanju $(2,1)$, ima 1, a ostali elementi su 0, onda je raspodela konačnog obima epidemije predstavljena vektorom

$$p(5) = \begin{bmatrix} (1-p_1^2)(1-p_2) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ p_1^2(1-p_2) \\ 0 \\ 0 \\ p_2 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

koji predstavlja devetu kolonu matrice T^5 . Ovo znači da je proces po završetku može da se nađe u samo 3 moguća stanja i to: u stanju $(0,0)$ sa verovatnoćom $(1-p_1^2)(1-p_2)$, u stanju $(1,0)$ sa verovatnoćom $p_1^2(1-p_2)$ ili u stanju $(2,0)$ sa verovatnoćom p_2 . U prvom slučaju ukupan broj oporavljenih je 3, u drugom je 2, a u trećem je 1. To znači da je raspodela konačnog obima epidemije slučajna promeljiva sa sledećom raspodelom

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 \\ p_2 & p_1^2(1-p_2) & (1-p_1^2)(1-p_2) \end{pmatrix}.$$

Pošto je $p_s = \frac{\alpha}{\alpha + \beta s}$, onda to može da se pomoću osnovnog reproduktivnog broja zapiše u sledećem obliku:

$$p_s = \frac{1}{1 + \frac{\mathcal{R}_0 s}{N}},$$

pa može da se odredi zavisnost konačnog obima epidemije u odnosu na osnovni reproduktivni broj. Predstavljena su tri slučaja:

$$1) \text{ za } \mathcal{R}_0 = 0,5: \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 0,75 & 0,18 & 0,07 \end{pmatrix}$$

$$2) \text{ za } \mathcal{R}_0 = 2: \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 0,43 & 0,21 & 0,36 \end{pmatrix}$$

$$3) \text{ za } \mathcal{R}_0 = 5: \begin{pmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 0,23 & 0,11 & 0,66 \end{pmatrix}.$$

Iz ovog primera se vidi da je veoma mala verovatnoća da cela populacija bude zahvaćena virusom ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, a da je ta verovatnoća znatno veća kada je $\mathcal{R}_0 > 1$.

Iako je u ovom primeru posmatrana isuviše mala populacija, do sličnog zaključka bi se došlo i da je posmatrana i neka veća populacija. U [3] su posmatrane populacije obima 20 i obima 100 i tamo je, takođe, sa porastom osnovnog reproduktivnog broja rasla verovatnoća da cela populacija bude zaražena.

Kada je poznata raspodela konačnog obima epidemije može da se izračuna i očekivana vrednost konačnog obima epidemije što je za epidemiologe veoma značajno. U ovom prethodnom primeru se dobije da je za $\mathcal{R}_0 = 0,5$ očekivana vrednost 1,32, a da je za $\mathcal{R}_0 = 5$ očekivana vrednost 2,43.

Glava 3

Model zasnovan na teoriji grafova

Kada u veliku populaciju dođe neki mali broj inficiranih oni stupaju u kontakte sa drugim pojedincima i tako počinje da se širi zaraza. Kod determinističkih i stohastičkih modela je postojala pretpostavka tzv. homogenog mešanja, koja podrazumeva da svaki član populacije ima jednaku verovatnoću da stupi u kontakt sa bilo kojim drugim članom te populacije. Ova pretpostavka nije realna zbog toga što svaka osoba stupa u kontakt sa nekim ograničenim brojem osoba koje se ne biraju potpuno nasumično, već osoba na primer stupa u kontakt sa članovima svoje porodice, radnim kolegama, prijateljima... Takođe, postoje osobe koje na dnevnoj bazi stupaju u kontakt sa velikim brojem drugih članova populacije i oni mogu infekciju da prenesu veoma velikom broju osetljivih članova populacije, pa se nazivaju *superprenosioci* (eng. superspreadors), dok neki drugi žive prilično izolovano i stupaju u kontakt sa svega nekoliko drugih osoba. Zbog toga je dobro poznavati strukturu mreže kontakata članova populacije, jer to omogućava određivanje dinamike prenosa infekcije unutar populacije.

U ovom poglavlju će biti razmatran model u kom se koristi mreža kontakata članova populacije koja je predstavljena kao graf u kom su čvorovi članovi populacije, a grane predstavljaju kontakte među njima putem kojih može da dođe do prenosa infekcije. Ovakav model može da se primenjuje na početku širenja infekcije u populacije sve dok broj inficiranih ne počne ubrzano da raste i dok se ne dostignu razmere epidemije, a zatim može da se pređe na neki od determinističkih ili stohastičkih modela koji su predstavljeni u prethodnim poglavljima. U [8] data je dobra veza između determinističkih modela i modela zasnovanih na teoriji grafova.

3.1 Verovatnoća nastanka epidemije

U ovom odeljku će biti predstavljen model u kom mreža kontakata unutar populacije obima N posmatra kao graf sa N čvorova.

Jedan čvor u grafu predstavlja jednu osobu iz populacije, pa će *stepen* tog čvora biti broj osoba sa kojima je posmatrana osoba povezana, odnosno stepen čvora predstavlja broj grana koje su prikačene uz taj čvor. Potrebno je pretpostaviti da svaki kontakt između zaraženog i osetljivog dovodi do prenosa infekcije (u narednom odeljku će biti razmatran slučaj kada ova pretpostavka ne važi), što znači da infekcija može da prođe kroz bilo koju granu grafa u bilo kom smeru. Takođe, pretpostavlja se da je broj osetljivih toliko veliki u odnosu na broj inficiranih, da se smanjenje broja osetljivih može zanemariti. Radi jednostavnosti potrebno je pretpostaviti da svaki član populacije ostvaruje kontakte nezavisno od drugih članova populacije.

Da bi moglo da se analizira širenje infekcije neophodno je poznavanje raspodele stepeni čvorova koja je data verovatnoćama $\{p_k\}_{k=0}^{\infty}$ koje daju verovatnoću da slučajno izabran čvor u grafu ima stepen k , odnosno udeo čvorova grafa sa stepenom k , pri čemu je $\sum_{k=0}^{\infty} p_k = 1$. Ovo je veoma bitna osobina grafa, jer je već rečeno da postoje osobe koje stupaju u kontakt sa velikim brojem drugih pojedinaca i zbog toga imaju veću šansu da im neko prenesu infekciju, a zatim oni mogu da prenesu infekciju velikom broju osetljivih. Logično sledi zaključak da što je veći udeo čvorova sa velikim stepenom, to je veća verovatnoća da se infekcija brzo proširi u populaciji.

Kako bi se lakše analiziralo povećanje broja inficiranih u populaciji u [4] je definisana generatrisa verovatnoće za raspodelu stepeni čvorova

$$G_0(z) = \sum_{k=0}^{\infty} p_k z^k,$$

gde dati red konvergira za $z \in [0, 1]$.

Generatrisa verovatnoća ima veoma korisne osobine kao što su:

$$G_0(0) = p_0, G_0(1) = 1, G'_0(z) > 0, G''_0(z) < 0.$$

Ako je K slučajna promenljiva koja predstavlja stepen slučajno izabranog čvora, onda je očekivani stepen slučajno odabranog čvora

$$E(K) = \sum_{k=1}^{\infty} k p_k = G'_0(1),$$

a j -ti momenat dobija se sa

$$E(K^j) = \sum_{k=1}^{\infty} k^j p_k = \sum_{i=1}^j G_0^{(i)}(1), j = 1, 2, \dots$$

gde je $G_0^{(i)}$ i -ti izvod.

Neka da je prvi član populacije zaražen od strane nekoga ko je van te populacije. Taj prvi zaraženi naziva se *pacijent nula* (eng. patient zero) i od njega kreće prenos infekcije ka svim čvorovima kojima je on povezan granom (oni će biti nazivani *susedima*).

Kada pacijent nula prenesu infekciju nekom svom susedu, onda sused dalje može da je prenesu svojim susedima, što znači da infekcija dalje prolazi kroz grane kojima je sused povezan sa svojim susedima, ali ne može ponovo da prođe kroz granu kroz koju je stigla od pacijenta nula, jer je tuda već prošla, pa se ta grana naziva *zauzetom*. Zbog toga je bitno i poznavanje raspodele tzv. *izlaznog stepena čvora* koji predstavlja broj stepen čvora umanjeno za 1, jer nas nakon što se neki čvor zarazi zanimaju samo preostale grane kroz koje može dalje da prođe infekcija. Raspodela izlaznog stepena čvorova je data verovatnoćama

$$q_{k-1} = \frac{k p_k}{E(K)}, k = 1, 2, \dots$$

koje označavaju verovatnoću da slučajno odabrani sused slučajno odabranog čvora ima izlazni stepen $k - 1$ [10], tj. da na kraju slučajno odabrane grane bude čvor čiji je izlazni stepen $k - 1$.

Za raspodelu izlaznih stepeni čvorova može takođe da se definiše generatrisa verovatnoće

$$G_1(z) = \sum_{k=0}^{\infty} q_{k-1} z^k = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{k p_k}{E(K)} z^k = \frac{1}{E(K)} G'_0(z).$$

Ako je K_e slučajna promenljiva koja predstavlja izlazni stepen slučajno izabranog čvora, onda se očekivani izlazni stepen dobija na sledeći način:

$$\begin{aligned} E(K_e) &= \sum_{k=1}^{\infty} (k-1) q_{k-1} = \sum_{k=1}^{\infty} (k-1) \frac{k p_k}{E(K)} = \frac{1}{E(K)} \sum_{k=1}^{\infty} k(k-1) p_k \\ &= \frac{1}{E(K)} \sum_{k=1}^{\infty} k^2 p_k - \frac{1}{E(K)} \sum_{k=1}^{\infty} k p_k = \frac{1}{E(K)} E(K^2) - 1. \end{aligned}$$

Lako se dokaže da je $G'_1(1) = \frac{1}{E(K)} E(K^2) - 1$, pa se dobije da je $E(K_e) = G'_1(1)$.

Srednja vrednost izlaznih stepeni čvorova daje zapravo srednji broj osetljivih koje može da zarazi pacijent nula, pa zbog toga $E(K_e)$ u ovom modelu predstavlja osnovni reproduktivni broj, tj. $\mathcal{R}_0$. Prema tome, $\mathcal{R}_0 = G'_1(1)$.

Kao i kod modela predstavljenih u prethodnim poglavljima način širenja infekcije u populaciji veoma zavisi od osnovnog reproduktivnog broja. Koristeći osnovni reproduktivni broj može da se odredi verovatnoća da će širenje infekcije biti zaustavljeno pre nego što broj inficiranih počne ubrzano da raste, tj. pre nego što širenje infekcije dobije razmere epidemije.

Neka je pacijent nula čvor stepena k i pretpostavimo da on prenese infekciju čvoru stepena j . Neka je z_n verovatnoća da infekcija nestane iz populacije u narednih n generacija. Pod generacijom se podrazumeva period između trenutka kada je neki pojedinac inficiran i trenutka u kom je on preneo infekciju na drugog člana populacije [11]. To znači da svaki od j novih slučajeva infekcije treba da nestanu u narednih $n - 1$ generacija, a za to je verovatnoća z_{n-1}^j , pa je zbog toga verovatnoća da infekcija nestane u narednih n generacija

$$z_n = \sum_{j=0}^{\infty} q_j z_{n-1}^j = G_1(z_{n-1}),$$

a to je dobijeno tako što je verovatnoća da čvor kom pacijent nula prenese infekciju ima izlazni stepen j pomnožen verovatnoćom da svaka od tih j novih infekcija nestane u narednih $n - 1$ generacija, a zatim je to sve sumirano po j , tj.

sabirane su verovatnoće za svaku moguću vrednost izlaznog stepena koju može da ima čvor kojem je pacijent nula preneo infekciju.

Funkcija $G_1(z)$ je rastuća, jer je $G_1'(z) = \frac{1}{E(K)} G_0''(z)$, a rečeno je već da je $G_0''(z) > 0$. Zbog toga je niz z_n takođe rastući koji ima graničnu vrednost z_∞ koja predstavlja verovatnoću da će nekada u budućnosti doći do nestanka infekcije iz populacije. Prema tome, z_∞ je granična vrednost kada $n \rightarrow \infty$ rešenja diferencne jednačine

$$z_n = G_1(z_{n-1}), \quad z_0 = 0.$$

Zbog toga z_∞ treba da bude ekvilibrijum te diferencne jednačine, tj. rešenje jednačine

$$z = G_1(z).$$

Neka je ω najmanje pozitivno rešenje prethodne jednačine, pa pošto je $G_1(z)$ rastuća funkcija važi da je $z \leq G_1(z) \leq G_1(\omega) = \omega$, za svako $z \in [0, \omega]$, jer je ω najmanje rešenje, pa svako z pre njega mora da bude manje od $G_1(z)$. Pošto je $z_0 = 0 < \omega$ i $z_{n-1} \leq \omega$, jer je jasno da verovatnoća da dođe do nestanka infekcije do nekog konačnog vremenskog trenutka sigurno manja od verovatnoće da do toga dođe negde u beskonačnosti, pa se dobija da je

$$z_n = G_1(z_{n-1}) \leq G_1(\omega) = \omega, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

Na kraju se dobije da je $z_\infty = \omega$.

Jedno rešenje jednačine $z = G_1(z)$ je sigurno $z = 1$, a pošto funkcija $G_1(z) - z$ ima pozitivan drugi izvod, onda je funkcija $G_1'(z) - 1$ rastuća i može imati najviše jednu nulu, što znači da jednačina $z = G_1(z)$ ima najviše dva rešenja za $0 \leq z \leq 1$.

Rešenja posmatrane jednačine mogu da se diskutuju u odnosu na vrednost osnovnog reproduktivnog broja:

Ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, onda je

$$G_1'(z) - 1 \leq G_1'(1) - 1 = \mathcal{R}_0 - 1 < 0$$

što znači da je prvi izvod funkcije $G_1(z) - z$ negativan, pa je ta funkcija opadajuća, što daje da ona ima tačno jednu nulu, tj. baš $z = 1$ što znači da jedinstveno rešenje jednačine postoji ako je $G_1'(1) < 1$. Ovo praktično znači da kada je $\mathcal{R}_0 < 1$ ako pacijent nula ima stepen k infekcija će sigurno nestati iz populacije pre nego što dođe do eksponencijalnog rasta broja inficiranih.

Ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, to znači da je $G_1'(z) > 1$. Tada je funkcija $G_1(z) - z$ pozitivna za $z = 0$. Pošto je $G_1'(1) - 1 > 0$ to znači da je prvi izvod funkcije $G_1(z) - z$ pozitivan u okolini jedinice, odnosno da je funkcija u okolini jedinice rastuća, što znači da je negativna u levoj okolini jedinice, jer je za $z = 1$ baš jednaka nuli. Prema tome, funkcija $G_1(z) - z$ mora imati još jednu nulu manju od 1, tj. jednačina $G_1(z) = z$ ima i drugo rešenje $z_\infty < 1$ što znači da jednačina $z = G_1(z)$ ima dva rešenja samo kada je $G_1(1) > 1$. Ovo zapravo znači da ako pacijent nula

ima stepen k i ako je osnovni reproduktivni broj veći od 1 da je verovatnoća da dođe do nestanka infekcije u populaciji manja od 1.

Pošto je za prethodno razmatranje korišćen pacijent nula koji ima stepen k , onda kada se sumira po svim mogućim stepenima koje može da ima pacijent nula, dobija se verovatnoća da će infekcija nestati iz populacije:

$$\sum_{k=0}^{\infty} p_k z_{\infty}^k = G_0(z_{\infty})$$

Prema tome, ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, infekcija sigurno nestaje iz populacije pre nego što dođe do velikog broja inficiranih, a ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda je verovatnoća da će infekcija nestati iz populacije $G_0(z_{\infty}) < 1$, odnosno postoji pozitivna verovatnoća $1 - G_0(z_{\infty})$ da će infekcija ostati u populaciji i da će doći do velikog broja inficiranih.

Iz prethodnog se vidi razlika između determinističkih modela i ovog modela. Kod determinističkih modela je zbog pretpostavke homogenog mešanja smatrano da uvek kada je $\mathcal{R}_0 > 1$ dolazi do epidemije, dok ovde sada postoji pozitivna verovatnoća da čak i kada je $\mathcal{R}_0 > 1$ može da ne dođe do epidemije.

3.2 Prenosivost infekcije

U ovom odeljku će biti razmatran slučaj u kom ne dovodi svaki kontakt između inficiranog i zaraženog do prenosa infekcije. Ovakav slučaj je mnogo realniji jer je poznato da prenos infekcije zavisi od bliskosti kontakata. U pojedinim zamljama se prenosivost respiratornih infekcija smanjuje tako što stanovništvo koje je zaraženo nosi maske za lice. Zbog toga svaka infekcija ima različitu prenosivost koja se obeležava sa T . U mreži kontakata su povezani članovi populacije ako su u bilo kakvom kontaktu, bilo da se pod tim podrazumeva boravak u istoj prostoriji, rukovanje, poljubac itd. Svaka vrsta kontakta ima različitu verovatnoću da će putem nje doći do prenosa infekcije, a prenosivost neke infekcije predstavlja srednju vrednost za sve te verovatnoće. U [12] je pokazano da iako se za različite vrste kontakata, kao i za različite parove povezanih pojedinaca razlikuju verovatnoće prenosa ipak se, kada se posmatra populacija kao celina, infekcija širi na isti način kao da za sve parove pojedinaca važi ista prenosivost T . Ako je $T = 1$ to znači da svaki kontakt dovodi do prenosa infekcije, što je bio slučaj u prethodnom odeljku.

Ako je data prenosivost T , onda je verovatnoća da čvor stepena k prenese infekciju na tačno m drugih čvorova

$$\binom{k}{m} T^m (1 - T)^{k-m}$$

i pomoću nje može da se definiše i generatrisa verovatnoće raspodele broja čvorova koje je inficirao slučajno izabrani čvor, koja se obeležava sa $\Gamma_0(z, T)$, za datu prenosivost T :

$$\Gamma_0(z, T) = \sum_{m=0}^{\infty} \left[\sum_{k=m}^{\infty} p_k \binom{k}{m} T^m (1-T)^{k-m} \right] z^m$$

gde je verovatnoća da je slučajno izabrani čvor inficirao tačno m suseda predstavljen sumom po stepenu čvora koja kreće od m , jer da bi čvor mogao da zarazi m drugih ne može da ima manje od m suseda. Kada se prethodne sume razmene dobija se

$$\Gamma_0(z, T) = \sum_{k=0}^{\infty} p_k \left[\sum_{m=0}^k \binom{k}{m} (zT)^m (1-T)^{k-m} \right]$$

pa se korišćenjem binomne formule dobija

$$\Gamma_0(z, T) = \sum_{k=0}^{\infty} p_k [zT + (1-T)]^k = G_0(1 + (z-1)T).$$

Za ovu generatrisu važe i sledeće osobine:

$$\begin{aligned} \Gamma_0(0, T) &= G_0(1-T); & \Gamma_0(1, T) &= G_0(1) = 1; & \Gamma'_0(z, T) \\ &= T G'_0(1 + (z-1)T). \end{aligned}$$

Potrebno je definisati generatrisu verovatnoće $\Gamma_1(z, T)$ za raspodelu broja čvorova koje je inficirao slučajno izabrani sused slučajno izabranog čvora

$$\Gamma_1(z, T) = G_1(1 + (z-1)T)$$

koja se dobija na sličan način kao i generatrisa $\Gamma_0(z, T)$ i za nju važi da je

$$\begin{aligned} \Gamma_1(0, T) &= G_1(1-T); & \Gamma_1(1, T) &= G_1(1) = 1; & \Gamma'_1(z, T) \\ &= T G'_1(1 + (z-1)T). \end{aligned}$$

U ovom slučaju se osnovni reproduktivni broj definiše kao srednja vrednost broja čvorova koje je inficirao slučajno izabrani sused pacijenta nula:

$$\mathcal{R}_0 = \Gamma'_1(1, T) = T G'_1(1).$$

Sličnom analizom kao u prethodnom odeljku dobija se zavisnost verovatnoće nestanka infekcije pre nego što dođe do eksponencijalnog rasta broja inficiranih od osnovnog reproduktivnog broja:

Ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, onda sigurno dolazi do nestanka infekcije, tj. verovatnoća za to je 1.

Ako je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda postoji rešenje $z_{\infty}(T) < 1$ jednačine $z = \Gamma_1(z, T)$, pa je verovatnoća da će doći do razvoja epidemije

$$1 - \Gamma_0(z_{\infty}(T), T) > 0,$$

a verovatnoća da će broj inficiranih na početku rasti, ali će rast prestati pre nego što se razvije epidemija je $\Gamma_0(z_{\infty}(T), T)$.

Dakle, kako bi se smanjila verovatnoća da dođe do razvoja epidemije potrebno je $\mathcal{R}_0$ smanjiti ispod 1, a to se može postići ako se smanji prenosivost ispod tzv. *kritične prenosivosti* za koju je $\mathcal{R}_0 = 1$ i koja je

$$T_c = \frac{1}{G'_1(1)}.$$

U praksi se smanjenje prenosivosti može ostvariti preduzimanjem odgovarajućih mera koje dovode do smanjenja verovatnoće da kontakt dovede do prenosa infekcije kao što su na primer izbegavanje javnih okupljanja, pranje ruku, nošenje maski za lice, smanjenje poseta u bolnicama, izmenjen režim kontakata medicinskog osoblja sa pacijentima itd. U [11] je analiziran efikasnost pojedinih mera kojima se smanjuje prenosivost infekcije.

3.3 Raspodela obima izbijanja infekcije

Kao i kod determinističkog i stohastičkog modela i ovde je bitno utvrditi koliki deo populacije će biti zahvaćen infekcijom tokom trajanja epidemije, pa će raspodela konačnog obima epidemije kod modela zasnovanog na mreži kontakata biti izložena u ovom odeljku.

Graf je povezan ako postoji povezan niz grana između bilo koja dva čvora. U stvarnom svetu većina mreža kontakata je predstavljena nepovezanim grafovima koji se sastoje od komponenti takvih da niti koja dva čvora iz dve različite komponente nisu povezana granom, a unutar jedne komponente se može od svakog čvora doći do bilo kog drugog čvora te komponente. U praksi je uočeno da obično postoji jedna velika komponenta koja zauzima više od polovine celog grafa, a ostatak čini veliki broj malih komponenti. Velika komponenta čija veličina raste sa porastom broja čvorova grafa naziva se *džinovska komponenta* (eng. giant component) [10]. Ako postoji džinovska komponenta to znači da se sa povećanjem obima populacije povećava veličina te komponente.

Ako se posmatra dovoljno veliki graf, onda se može pokazati da su sve komponente stabla, tj. da u njima nema grana koje se kreću iz jednog čvora i u njemu završavaju, niti postoje dva različita puta od neka dva čvora, odnosno pokazano je da je verovatnoća da takve grane postoje veoma mala [10].

Videli smo već da je $E(K)$ očekivani broj stepeni čvorova u grafu, pa za njega može da se kaže da je to očekivani broj suseda za čvorove u grafu, odnosno to je očekivani broj suseda na rastojanju 1, pa se može uvesti oznaka $c_1 = E(K)$.

U [13] je pokazano da je generatrisa verovatnoće raspodele broja suseda na rastojanju dužine 2 data sa

$$\sum_{k=0}^{\infty} p_k [G_1(z)]^k = G_0(G_1(z)),$$

pa pošto je srednja vrednost bilo koje normalizovane raspodele jednaka vrednosti prvog izvoda njene generatriše verovatnoće za $z = 1$, onda se dobije da je srednji broj suseda na rastojanju 2

$$c_2 = G'_0(G_1(1))G'_1(1) = G'_0(1)G'_1(1) = E(K^2) - E(K)$$

gde je iskorišćeno to da je $G'_1(1) = \frac{1}{E(K)}E(K^2) - 1$.

Srednji broj suseda na rastojanju d se dobija pomoću formule

$$c_d = c_1 \left(\frac{c_2}{c_1} \right)^{d-1},$$

pa se dobije da broj suseda na rastojanju d raste ako je $c_2 > c_1$, odnosno ako je veći srednji broj suseda na rastojanju 2 nego srednji broj suseda na rastojanju 1. Uslov za postojanje džinovske komponente je baš činjenica da se broj čvorova do kojih može da se dođe na što većoj udaljenosti povećava. Prema tome, džinovska komponenta postoji ako je $c_2 - c_1 > 0$, tj ako je

$$E(K^2) - 2E(K) > 0.$$

Ako džinovska komponenta ne postoji u grafu to u epidemiološkom smislu znači da bi bilo kakvo izbijanje bolesti krenulo u maloj komponenti i ostalo bi unutar nje, pa tada sigurno ne bi moglo da dođe do razmera epidemije. A kada postoji džinovska komponenta onda bi moglo da dođe do epidemije i ako do nje stvarno dođe konačni obim epidemije bi bio baš jednak veličini džinovske komponente. Kako bi se došlo do te veličine potrebno je odrediti ukupan udeo malih komponenti u grafu.

Neka je π_s verovatnoća da slučajno odabrani čvor grafa pripada maloj komponenti veličine s . Ako postoji džinovska komponenta u grafu onda je velika šansa da slučajno odabrani čvor uopšte ne pripada maloj komponenti, pa je tada $\sum_{s=1}^{\infty} \pi_s < 1$ i ta suma predstavlja verovatnoću da slučajno odabrani čvor pripada maloj komponenti bilo koje veličine, pa je verovatnoća da slučajno odabrani čvor ne pripada maloj već džinovskoj komponenti $S = 1 - \sum_{s=1}^{\infty} \pi_s$, odnosno time je predstavljen udeo grafa koji zauzima džinovska komponenta.

Verovatnoće π_s su nepoznate i one se mogu dobiti pomoću generatriše verovatnoće za raspodelu veličine malih komponenti je

$$H_0(z) = \sum_{s=1}^{\infty} \pi_s z^s,$$

pa je $H_0(1) = \sum_{s=1}^{\infty} \pi_s$, a iz toga sledi da je udeo čvorova u džinovskoj komponenti $S = 1 - H_0(1)$.

Takođe, korisno je odrediti i generatrisu verovatnoće raspodele veličine male komponente do koje se došlo praćenjem slučajno odabrane grane koja se dobije kada se ta grana obriše

$$H_1(z) = \sum_{s=0}^{\infty} \rho_s z^s$$

gde je ρ_s verovatnoća da se na kraju slučajno odabrane grane nalazi komponenta veličine s koja bi se dobila kada bi se ta grana uklonila, pa je $H_1(1) = \sum_{s=0}^{\infty} \rho_s$, a to je verovatnoća da čvor na kraju slučajno odabrane grane pripada maloj komponenti bilo koje veličine kada bi se ta grana obrisala, odnosno to je verovatnoća da taj čvor ne pripada džinovskoj komponenti.

Koristeći osobine generatriisa verovatnoće može da se pokaže da je generatriisa verovatnoće raspodele veličine dve komponente $[H_1(z)]^2$, odnosno da je za m komponentenata $[H_1(z)]^m$.

Veličina komponente kojoj pripada slučajno odabrani čvor zavisi od stepena tog čvora. Ako je slučajno izabran čvor stepena 0, onda je veličina komponente 1, jer komponentu čini samo taj čvor; ako je izabran čvor stepena 1, onda je veličina komponente kojoj on pripada za jedan veća od veličine komponente do koje se dolazi praćenjem te jedne njegove grane kada se ta grana obriše; ako je izabran čvor stepena 2, onda je veličina komponente kojoj on pripada za jedan veća od zbira veličina komponenti do kojih se dolazi praćenjem te dve njegove grane kada se one obrišu itd. Koristeći prethodno zajedno sa osobinama generatriise verovatnoće dobije se

$$\begin{aligned} H_0(z) &= zp_0 + zp_1 H_1(z) + zp_2 [H_1(z)]^2 + \dots = z \sum_{k=0}^{\infty} p_k [H_1(z)]^k \\ &= zG_0(H_1(z)). \end{aligned}$$

Sličnom analizom se dobije i da je

$$H_1(z) = zG_1(H_1(z)).$$

Prethodne generatriise su kao što vidimo zadate implicitno, pa nije tako lako iz njih odrediti verovatnoće π_s i ρ_s , ali su bez obzira na to veoma korisne za određivanje veličine obima epidemije.

Sada je moguće veličinu džinovske komponente predstaviti u obliku

$$S = 1 - G_1(H_1(1))$$

gde se $H_1(1)$ može dobiti iz jednačine

$$H_1(1) = G_1(H_1(1)),$$

pa je $H_1(1)$ rešenje jednačine $z = G_1(z)$ koju smo razmatrali u odeljku 3.1. Tamo je bilo utvrđeno da ta jednačina može da ima najviše dva rešenja: jedinstveno rešenje $z = 1$ ako je $G'_1(1) < 1$, odnosno dva rešenja $z = 1$ i $z = z_{\infty}$ kada je $G'_1(1) > 1$.

Kada je jedinstveno rešenje $H_1(1) = 1$ to znači da ne postoji džinovska komponenta, tj. da je tada $S = 1 - G_0(1) = 0$.

Da bi postojala dva rešenja potrebno je da važi da je

$$G'_1(1) = \frac{E(K^2)}{E(K)} - 1 = \frac{E(K^2) - E(K)}{E(K)} > 1$$

a iz toga se dobije uslov $E(K^2) - 2E(K) > 0$ što je baš uslov za postojanje džinovske komponente. Prema tome ako jednačina ima dva rešenja, onda sigurno postoji džinovska komponenta, pa je tada $H_1(1) = z_\infty < 1$, odnosno važi da je $S = 1 - G_0(z_\infty) > 0$.

Ako prethodne zaključke diskutujemo u odnosu na osnovni reproduktivni broj, onda se koristeći zaključke iz 3.1 dobije da za $\mathcal{R}_0 < 1$ nikako ne može da dođe do epidemije, jer ne postoji džinovska komponenta, a kada je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda može da dođe do epidemije, jer postoji džinovska komponenta, ali i ne mora, jer može da se desi da se pacijent nula nalazi u maloj komponenti. Verovatnoća da se pacijent nula nalazi u džinovskoj komponenti je baš $S = 1 - G_0(z_\infty)$, jer ta veličina zapravo predstavlja udeo čvorova grafa koji su u džinovskoj komponenti i tada će se infekcija proširiti na celu tu komponentu pa će obim epidemije biti takođe S . Prema tome obim epidemije jednak je verovatnoći da do epidemije uopšte i dođe.

Sve prethodno se odnosilo na slučaj kada je prenosivost $T = 1$. Do potpuno istih rezultata bismo došli i za neku drugu vrednost prenosivosti samo što bi se tada umesto generatriisa verovatnoće G_0 i G_1 koristile generatriise Γ_0 i Γ_1 . Takav slučaj je analiziran u [4].

3.4 Primeri mreža kontakata

Iz prethodnog je jasno da je za analiziranje dinamike širenja infekcije u populaciji neophodno poznavanje raspodele stepeni čvorova, tj. $\{p_k\}$. U nastavku će biti navedeni neki od primera mreže kontakata.

Kada bi važila pretpostavka o homogenom mešanju populacije, koja podrazumeva da svaka osoba iz populacije ima jednaku verovatnoću da stupi u kontakt sa bilo kojom drugom osobom u populaciji, onda su verovatnoće p_k date Poasonovom raspodelom, jer one tada predstavljaju verovatnoću da u velikoj populaciji slučajno izabrani čvor ostvari tačno k kontakata. Tada je

$$p_k = \frac{e^{-c} c^k}{k!}$$

gde je c parametar raspodele. Tada je generatriisa verovatnoće za raspodelu stepeni čvorova

$$G_0(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{e^{-c} c^k}{k!} z^k = e^{-c} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{c^k}{k!} z^k = e^{-c} e^{cz} = e^{c(z-1)},$$

za koju važi da je $G'_0(z) = c e^{c(z-1)}$, pa je $E(K) = G'_0(1) = c$ i pomoću nje može da se dobije generatriisa verovatnoće za raspodelu izlaznih stepeni čvorova

$$G_1(z) = \frac{1}{E(K)} G'_0(z) = \frac{1}{c} c e^{c(z-1)} = e^{c(z-1)} = G_0(z).$$

Pošto je $G_1(z) = G_0(z)$ to znači da je raspodela izlaznog stepena nekog čvora ista bez obzira na to da li smo taj čvor slučajno izabrali iz grafa ili je to čvor do kog smo došli praćenjem slučajno odabrane grane u grafu [13].

Ako se posmatra infekcija čija je prenosivost T , onda je osnovni reproduktivni broj

$$\mathcal{R}_0 = T G'_1(1) = c T,$$

tako da se za generatrisu verovatnoće $\Gamma_1(z, T)$ dobije

$$\begin{aligned} \Gamma_1(z, T) &= G_1(1 + (z - 1)T) \\ &= G_0(1 + (z - 1)T) = e^{c(1+(z-1)T-1)} = e^{c T (z-1)} = e^{\mathcal{R}_0(z-1)}, \end{aligned}$$

pa se uočava da je $\Gamma_1(z, T) = \Gamma_0(z, T)$.

Ako je $T = 1$ i $\mathcal{R}_0 = 2,25$, onda je parametar Poasonove raspodele $c = 2,5$. Rešenje jednačine $z = G_1(z, T)$ je $z_\infty = 0,107$, pa je $G_0(z_\infty) = 0,107$, pa je verovatnoća razvoja epidemije $1 - G_0(z_\infty) = 0,893$.

Međutim, ako posmatramo populaciju u kojoj ne važi pretpostavka o homogenom mešanju, onda raspodela stepeni čvorova neće imati Poasonovu raspodelu. U [4] je posmatran slučaj populacije u kojoj 9 od 10 zaraženih ne prenosi infekciju, a deseti je prenosi na veliki broj članova populacije, odnosno na $L > 2$ članova. To znači da je $p_0 = \frac{9}{10}$ i $p_L = \frac{1}{10}$, pa je

$$G_0(z) = \frac{9}{10} + \frac{1}{10} z^L,$$

a očekivani broj stepeni čvorova je

$$E(K) = G'_0(1) = \frac{L}{10}$$

pa je

$$G_1(z) = \frac{1}{E(K)} G'_0(z) = z^{L-1}.$$

Rešenje jednačine $z = G_1(z)$ je $z_\infty = 0$, pa je $G_0(z_\infty) = 0,9$, što znači da je verovatnoća razvoja epidemije $1 - G_0(z_\infty) = 0,1$. U ovom slučaju se vidi da je osnovni reproduktivni broj $\mathcal{R}_0 = L - 1 > 1$ i jasno je da je postoji pozitivna verovatnoća da će doći do izbijanja epidemije, ali bez obzira na to koliko je L ta verovatnoća ostaje nepromenjena. Jasno je da je ovde verovatnoća izbijanja epidemije mnogostruko manja od verovatnoće u slučaju kada je raspodela stepeni čvorova Poasonova iako je ovde osnovni reproduktivni broj mnogo veći, pa se zbog toga dolazi do zaključka da mnogo veći uticaj na tu verovatnoću ima struktura mreže kontakata, nego osnovni reproduktivni broj.

Mnogo realniji slučaj koji je predstavljen takođe u [2] kada deo populacije $1 - p$ prati Poasonovu raspodelu, a ostatak populacije čine superprenosioci koji ostavaruju po L kontakata svaki. Tako se dobije mešovita raspodela čija je generatrisa verovatnoće raspodele broja stepeni čvorova

$$G_0(z) = (1 - p)e^{r(z-1)} + p z^L,$$

a generatrisa verovatnoće raspodele broja izlaznih stepeni čvorova je onda

$$G_1(z) = \frac{r(1 - p)e^{r(z-1)} + p L z^{L-1}}{r(1 - p) + p L},$$

pa je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{r^2(1 - p) + p L (L - 1)}{r(1 - p) + p L}.$$

Ako je sada na primer $r = 2,5$, $L = 10$, $p = 0,01$, onda se dobija da je $\mathcal{R}_0 = 2,5$, $z_\infty = 0,146$, pa je verovatnoća epidemije 0,849.

Na osnovu prethodna tri primera se vidi da za dato $\mathcal{R}_0$ najveću verovatnoću izbijanja epidemije daje baš Poasonova raspodela.

U [11] je diskutovan slučaj pojave SARS-a 2002. godine, kada su epidemiolozi napravili procenu broja inficiranih koja se na kraju izbijanja bolesti pokazala kao previsoka, baš zbog toga što nije uračunat uticaj strukture mreže kontakata na obim izbijanja bolesti. Kod diskretnih modela se pretpostavlja da svaki pojedinac prenosi virus na tačno $\mathcal{R}_0$ drugih osoba, dok je kod modela koji koriste mreže kontakata uočeno da postoji veliki broj pojedinaca koji ostvaruju relativno mali broj kontakata, a veoma mali broj onih koji mogu da budu superprenosioci. U oba ta slučaja $\mathcal{R}_0$ je u proseku jednako, a ishodi mogu znatno da se razlikuju.

3.5 Epidemija kuge u selu Im i model zasnovan na teoriji grafova

U primeru 1.1 je već razmatrano širenje kuge u selu Im, gde su stvarni podaci o promeni broja osetljivih i inficiranih upoređeni sa podacima dobijenim korišćenjem determinističkog SIR modela. Sada će na primeru ovog sela biti upoređena sva tri modela razmatrana u ovom radu: deterministički, stohastički i model zasnovan na teoriji grafova.

Za model zasnovan na teoriji grafova potrebno je prvo da se formira mreža kontakata stanovnika ovog sela. U selu je na početku posmatranog perioda bio 261 stanovnik, pa je potrebno napraviti graf koji ima 261 čvor. Da bi se napravile grane koje povezuju te čvorove neophodno je odrediti raspodelu stepeni čvorova. Pošto je reč o malom selu može se pretpostaviti da svaki stanovnik ima jednaku verovatnoću da stupi u kontakt sa bilo kojim drugim stanovnikom, pa kao što je u prethodnom odeljku prikazano raspodela stepeni čvorova odgovara Poasonovoj raspodeli. Ako se pretpostavi da svaki kontakt može da dovede do prenosa infekcije, onda je $T = 1$, pa je parametar raspodele $c = \mathcal{R}_0$. Kod determinističkog

modela je iz relacije konačnog obima epidemije dobijeno da je $\mathcal{R}_0 = 1,64$. Tako je dobijeno

k	0	1	2	3	4	5	6	7	8
p_k	0,194	0,318	0,261	0,143	0,058	0,019	0,005	0,001	0,000

Tabela 3.1

Tačan broj čvorova koji imaju stepen k se dobija tako što se zaokruži proizvod $p_k \cdot 261$ na najbliži ceo broj. Tako je dobijeno:

k	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Broj čvorova	51	83	68	37	15	5	1	0	0

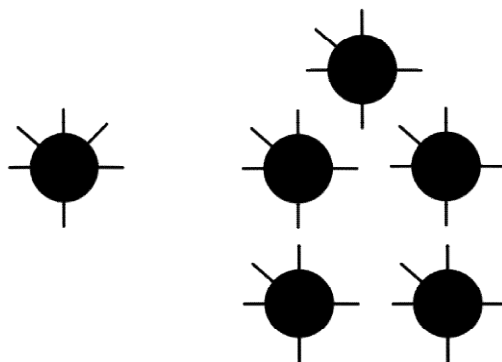
Tabela 3.2

Kada se sabere druga vrsta tabele 3.2 dobije se 260, što znači da nedostaje jedan čvor, pa je dodat jedan čvor stepena nula. Tako da tabela 3.2 postaje:

k	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Broj čvorova	52	83	68	37	15	5	1	0	0

Tabela 3.3

Da bi se formirao slučajan graf iskorišćen je postupak prikazan u [10] gde se prvo svakom čvoru „prikači“ odgovarajući broj početaka grana, npr. napravi se jedan čvor sa šest početaka grana, pet čvorova sa pet početaka itd, kao što je prikazano na slici 3.1. Zatim se slučajno biraju dva početka i spajaju se u jednu granu.



Slika 3.1

Kako bi taj postupak bio moguć neophodno je da se svi počeci iskoriste, pa je zbog toga potrebno da ukupno ima paran broj početaka. Kada bi se pravio graf

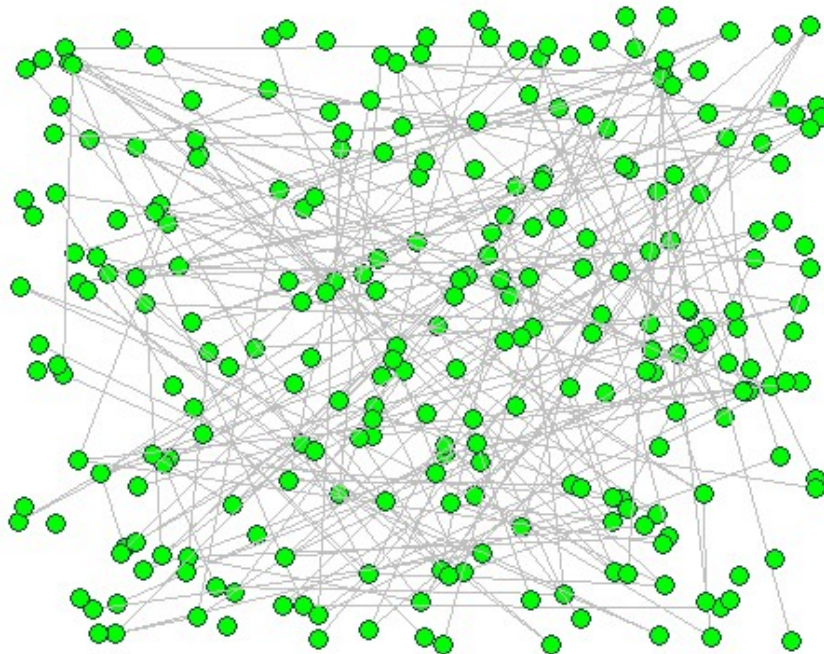
koji odgovara podacima iz tabele 3.3 tada bi bilo potrebno 421 početak, pa je obrisan početak „prikačen“ za jedan čvor stepena 1, tako da je on postao čvor stepena 0, pa tabela 3.3 postaje:

k	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Broj čvorova	53	82	68	37	15	5	1	0	0

Tabela 3.4

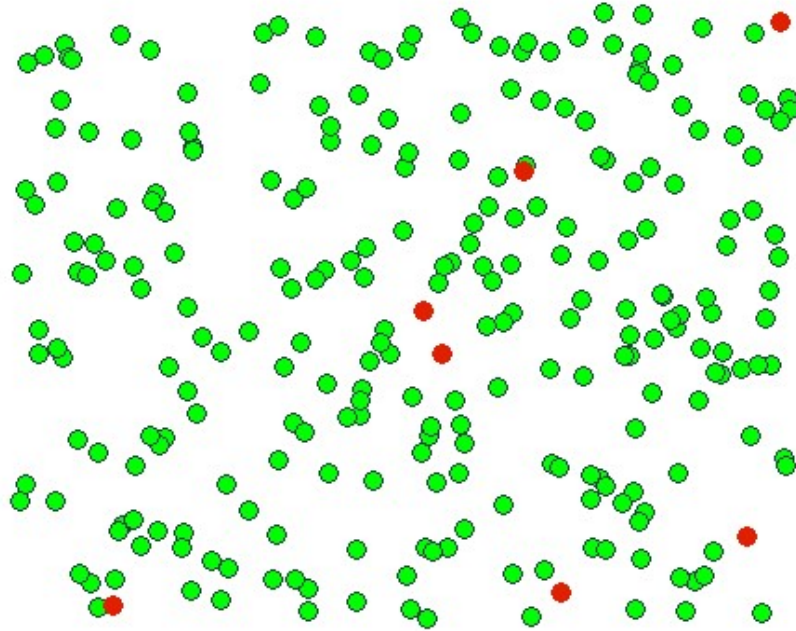
Ovim postupkom može da se dogodi da se spoje počeci koji pripadaju istom čvoru ili da se spoje počeci grana čvorova koji su već povezani granom, međutim, u [10] je objašnjeno da je broj takvih grana zanemarljivo mali, pa se ovim postupkom ne narušava mnogo raspodela broja stepeni čvorova.

Stvaranje čvorova i grana izvršeno je u MATLAB-u (kod je prikazan u Prilogu) i dobijena je mreža kontakata prikazana na slici 3.2, pri čemu su čvorovi na slučajaj način raspoređeni na slici. Zeleni kružići su čvorovi koji predstavljaju 261 stanovnika sela, a sivom linijom su označene grane koje predstavljaju kontakte među stanovnicima.



Slika 3.2

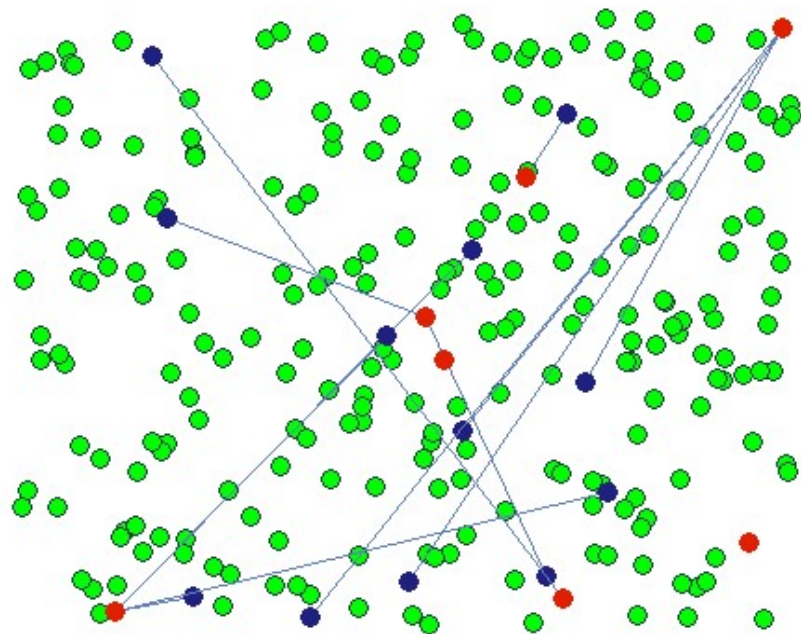
Potom je slučajno odabrano 7 čvorova koji predstavljaju stanovnike koji su zaraženi u početnom trenutku, jer je u stvarnim podacima $I(0) = 7$. Ti stanovnici su označeni na grafu sa crvenom bojom, kao što je prikazano na slici 3.3²⁰.



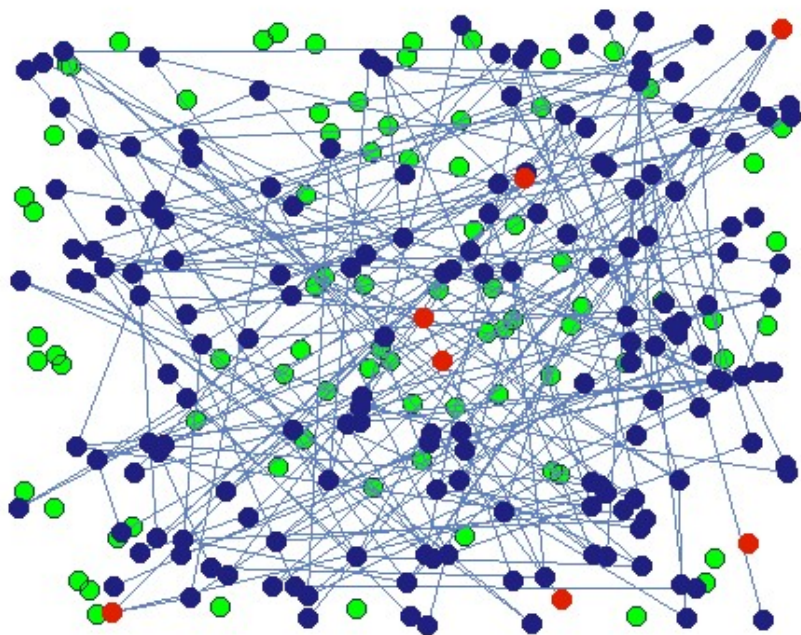
Slika 3.3

Zatim su određeni oni čvorovi koji su povezani sa crvenim čvorovima, odnosno određeni su oni stanovnici koji imaju kontakt sa onima koji su zaraženi u početnom trenutku. Ti stanovnici će kada prođe latentni period inficiranih na početku biti novoinficirani. U [7] je navedeno da latentni period za kugu traje najviše 6 dana, a dužina trajanja bolesti je najviše 11 dana. Na slici 3.4 je prikazano stanje grafa u trenutku $t = 6$ gde su plavom bojom prikazani novoinficirani, a grane predstavljaju one grane kroz koje je zaraza „prošla“.

²⁰ Na toj slici nisu prikazane grane da bi slika bila preglednija.



Slika 3.4



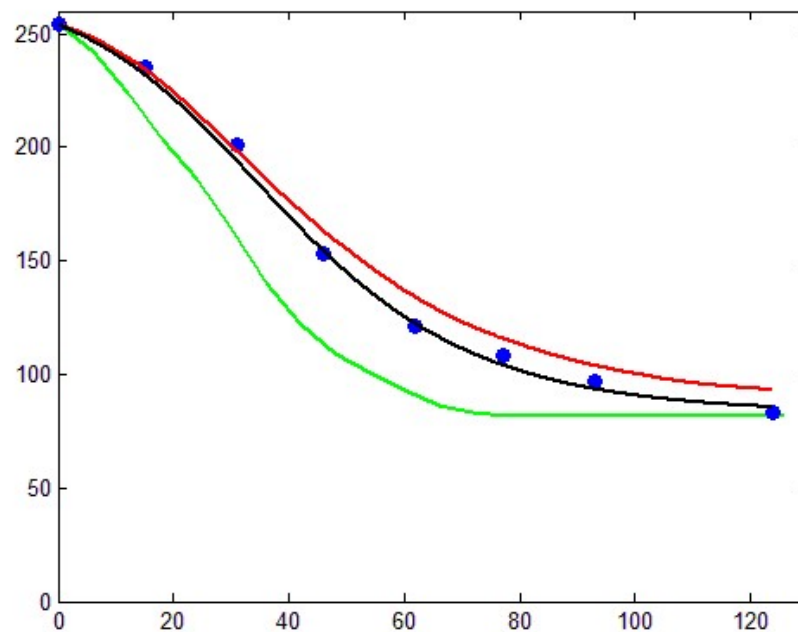
Slika 3.5

Onda je nastavljen postupak tako što su se pronašli oni koji su povezani sa novoinficiranim, pa su oni postali novi inficirani itd. To je rađeno sve dok je bilo inficiranih, odnosno dok je bilo osetljivih. Na slici 3.5 je predstavljen graf na kraju epidemije, gde plavi čvorovi predstavljaju sve one koji su bili inficirani tokom ukupnog trajanja epidemije, crveni predstavljaju inficirane na početku, a zeleni su oni koji su uspeli da izbegnu zarazu.

Beležena je promena broja osetljivih i inficiranih u odnosu na vreme, pri čemu se nije samo povećavao broj inficiranih za broj novoinficiranih, već je dolazilo i do smanjenja tog broja na svakih 11 dana, jer su oni nažalost oni koji su болоvali umrli od posledica bolesti.

Na kraju epidemije u selu je ostalo 83 ljudi koji nisu bili zaraženi, a ovaj model daje broj od 82 nezaražena, što je veoma dobro.

Promena broja osetljivih u odnosu na vreme iz opisanog modela zasnovanog na teoriji grafova je predstavljena na slici 3.6 (zeleno linija), gde je takođe prikazano šta je procenio deterministički model (crna linija), a šta stohastički model (crvena linija)²¹, a takođe je plavim tačkama prikazan stvaran broj osetljivih u datom trenutku.

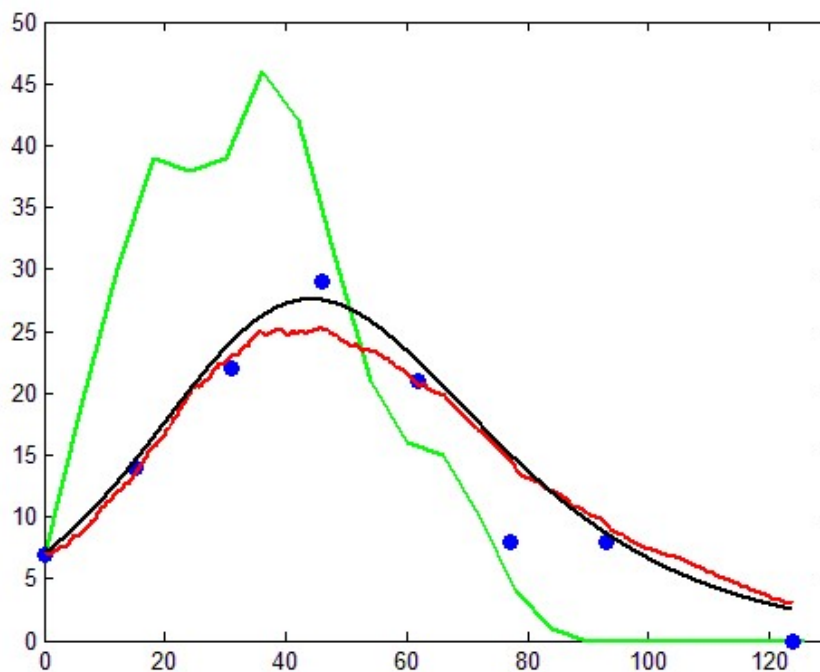


Slika 3.6

²¹ Linija koja odgovara stohastičkom modelu je dobijena tako što je izvršeno 100 simulacija SIR modela u formi diskretnog lanca Markova i onda je određen prosečan broj osetljivih u datom vremenskom trenutku. Kod iz MATLABA kojim je ovo dobijeno je prikazan u Prilogu.

Sa slike 3.6 se vidi da je najbolje rezultate dao deterministički model. Za nijansu slabije rezultate je dao stohastički model, a najslabije model zasnovan na teoriji grafova. Sa slike se vidi da model zasnovan na teoriji grafova potcenjuje broj osetljivih, ali oblik krive ne odstupa mnogo od prva dva modela. Razlog manjem broju osetljivih nego što je u stvarnim podacima može da bude činjenica da je pretpostavljeno da svaki kontakt dovodi do prenosa infekcije, tj. da je $T = 1$, jer se tako maksimizira broj inficiranih, a samim tim minimizira broj osetljivih. Tako da bi moglo da se kaže da prikazani model zasnovan na teoriji grafova predstavlja najgori mogući slučaj koji je mogao da se dogodi.

Modeli su upoređeni i u odnosu na broj inficiranih, što je prikazano na slici 3.7.



Slika 3.7

Sa slike 3.7 se vidi da da je i za broj inficiranih deterministički model dao najbolje rezultate, stohastički model nešto slabije, a model zasnovan na teoriji grafova je najviše odstupio od stvarnih podataka. Može se primetiti da model zasnovan na teoriji grafova najveću grešku kod procene broja inficiranih pravi dok se ne dostigne maksimalan broj inficiranih, a nakon toga postaje mnogo precizniji. Ovo takođe znači da taj model predviđa znatno brže širenje kuge na početku, nego što je to stvarno bio slučaj u posmatranom selu. Razlog tome je baš izbor Poasonove raspodele za raspodelu broja stepeni čvorova, koja je omogućila da se krećući od jednog čvora bolest može raširiti na veliki broj čvorova u malom broju koraka. Nakon dostizanja maksimuma broj inficiranih opada, jer na taj pad ne

utiče više struktura mreže kontakata, već dužina trajanja bolesti. Zbog toga se u tom drugom delu model zasnovan na teoriji grafova mnogo bolje slaže sa determinističkim i stohastičkim modelom, a isto tako i sa stvarnim podacima.

Zaključak

Tema ovog rada bili su matematički modeli koji se koriste za modeliranje načina širenja zaraznih bolesti u populaciji. Prikazane su tri vrste modela: deterministički modeli, stohastički modeli i model zasnovan na teoriji grafova.

Deterministički modeli su dati u formi sistema običnih diferencijalnih jednačina. Razmatrano je 8 modela koji su nastali u zavisnosti od toga na koliko grupa je podeljena populacija u odnosu na posmatranu zaraznu bolest i na to da li se radi o modelu u kojem je uračunat natalitet i mortalitet ili ne. Osnovni parametar koji određuje kojom brzinom se neka zaraza širi u populaciji jeste tzv. osnovni reproduktivni broj $\mathcal{R}_0$ koji je analiziran za svaki prikazani model i za koji važi da: ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, onda će se dogoditi manje izbijanje bolesti koje neće dovesti do razmera epidemije, a ako je $\mathcal{R}_0 > 1$ onda sigurno dolazi do epidemije. Za svaki prikazani deterministički model je analiziran i tzv. konačni obim epidemije koji predstavlja ukupan broj osoba koje će biti zahvaćene nekom zarazom i mogao je da se izračuna iz tzv. relacije konačnog obima epidemije. Iz te relacije se vidi da konačni obim epidemije zavisi od osnovnog reproduktivnog broja, broja osetljivih i inficiranih članova populacije na početku posmatranja i od stope po kojoj članovi populacije međusobno stupaju u kontakte i stope oporavka od posmatrane bolesti. Za ove modele bi moglo da se zaključi da su jednostavni za matematičku analizu i da prilično dobro opisuju širenje neke epidemije kao što je prikazano na primeru epidemije kuge.

U drugom delu rada su bili prikazani stohastički modeli u formi diskretnog lanca Markova. Oni su takođe zasnovani na podeli populacije na grupe kao i deterministički modeli, ali je kod njih uključena verovatnoća kontakta između osetljivih i zaraženih članova populacije. Razmatrana su dva osnovna i ujedno najjednostavnija modela, čija analiza nije bila previše komplikovana. Posmatranjem tih modela se došlo do zaključka da su deterministički modeli zapravo aproksimacija stohastičkih modela za veliki obim populacije. Kod ovih modela konačni obim epidemije zapravo predstavlja slučajnu promenljivu čiju raspodelu je bilo potrebno odrediti i to je učinjeno na jednom primeru iz kog je moglo da se zaključi da što je veća vrednost osnovnog reproduktivnog broja, to je veća verovatnoća da konačni obim epidemije bude veći.

U poslednjem delu rada je prikazan model zasnovan na teoriji grafova u kom se posmatrala mreža kontakata članova populacije koja je bila prikazana u obliku grafa u kom su čvorove predstavljali članovi populacije, a grane su bile kontakti među njima. Iz ovog modela se moglo videti da način širenja bolesti veoma zavisi od strukture mreže kontakata, što je prikazano na jednom primeru, i da izbijanje neke bolesti nikako ne može da poprими razmere epidemije ako je $\mathcal{R}_0 < 1$, ali da u slučaju kada je $\mathcal{R}_0 > 1$ do epidemije može, ali i ne mora da dođe i tada je uočeno da što je veće $\mathcal{R}_0$, veća je i verovatnoća da dođe do epidemije, a konačni obim epidemije je srazmeran verovatnoći da do epidemije uopšte i dođe.

Kada se uporede prikazana tri pristupa ovoj temi dolazi se do zaključka da su najjednostavniji i najlakši za analizu deterministički modeli, a na kraju se na osnovu primene sva tri modela na epidemiju kuge u selu Im u odeljku 3.5 došlo do zaključka da je on i najprecizniji u procenjivanju kretanja broja osetljivih i broja inficiranih u odnosu na vreme. Problem sa determinističkim modelom je u tome što previše pojednostavljuje stvarnost. Do tako dobrih rezultata u slučaju sela Im se došlo, baš zbog toga što je u tom primeru većina pretpostavki determinističkog modela bila ispunjena. Takođe, sve u odeljku 3.5 je dobijeno zahvaljujući tome što je sada poznato da je na kraju epidemije ostalo 83 osobe u selu, pa se pomoću toga iz relacije konačnog obima mogao izračunati $\mathcal{R}_0$. Koliko bi deterministički model bio precizan u procenjivanju neke buduće epidemije je veoma upitno, ali je on svakako dobra polazna tačka za dalja istraživanja. Za predviđanje načina širenja nekih epidemija u budućnosti možda su onda pogodniji stohastički modeli ili model zasnovan na teoriji grafova u koje je uračunata odgovarajuća verovatnoća. Što se tiče modela zasnovanog na teoriji grafova najveći problem predstavlja činjenica da se nikada ne može sa sigurnošću znati kako izgleda mreža kontakata u nekoj populaciji, ali ona može na neki način da se proceni. Taj model bi mogao da se primeni na primer u slučaju pojave neke nove zarazne bolesti koja do sada nije poznata, tako što se nakon uočenih prvih inficiranih, pomoću mreže kontakata dolazi do osoba koje su bile s njima u kontaktu i tako mogu da se uspostave odgovarajuće kontrolne mere, a isto tako može da se proceni kolika je verovatnoća da dođe do epidemije i koliko veliki deo populacije bi mogla ona da obuhvati.

Prilog

Ovde su prikazani kodovi koji su korišćeni za simuliranje stohastičkog SIS i SIR modela koji su izloženi u primerima 2.1 i 2.2 i simuliranje modela zasnovanog na teoriji grafova iz odeljka 3.5.

MATLAB kod za stohastički SIS model iz primera 2.1

```
%SIS epidemijski model u formi diskretnog lanca Markova
clear
N=100;
delta=0.01;
vreme=25;
beta=0.01;
mi=0.25;
alfa=0.25;
poc=2; %I(0)=2
%Formiranje matrice prelaza
d=[mi+alfa];
b=[beta*(N-1)];
for i=2:N-1
    d=[d (mi+alfa)*i];
    b=[b beta*i*(N-i)];
end
c=[1 1-(b+d)*delta];
d=[d (mi+alfa)*N]*delta;
c=[c 1-d(N)]; %dijagonala matrice prelaza
b=[0 b]*delta;
P=diag(d,1)+diag(b,-1)+diag(c);
%Simuliranje
Y=[];
for k=1:500
    i=poc;
    X=[i];
    j=delta;
    while (i>0)&&(j<=vreme)
        u=rand; %U je sluc. prom. sa uniformnom raspodelom
        if u<=P(i,i+1)
            i=i-1;
        elseif (u>(P(i,i+1)+P(i+1,i+1)))
            i=i+1;
        end
        X=[X i];
        j=j+delta;
    end
    if (i<=0)&&(k<=3)
        disp(X)
    end
    nedostaje=vreme/delta-size(X,2);
    X=[X zeros(1,nedostaje)];
    Y=[Y;X];
    if k==1
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X,'b-','LineWidth',2);
```

```

hold on
elseif k==2
    plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X,'r-','LineWidth',2);
elseif k==3
    plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X,'g-','LineWidth',2);
end
end
prosek=mean(Y);
plot(delta:delta:size(X,2)*delta,prosek,'magenta','LineWidth',2);
% Deterministicki SIS model
% Numericka aproksimacije Runge-Kuta metodom
t=0;
h=delta;
u=poc;
tacke=[t;u];

while (t+delta<=vreme)&&(u>0)

u=u+(1/6)*h*(g(u)+2*g(u+h/2*g(u))+2*g(u+h/2*g(u+h/2*g(u)))+g(u+h*g
(u+h/2*g(u+h/2*g(u)))));
    if u<0
        u=0;
    end
    t=t+h;
    tacke=[tacke [t; u]];
end

plot(tacke(1,:),tacke(2,:),'black-','LineWidth',2);
hold off

function res= g( u )
%pomoćna funkcija za izracunavanje vrednosti stope rasta broja
inficiranih u trenutku t
%za dati broj inficiranih u trenutku t
%odgovara desnoj strani jednacine (2.1)
N=100;
beta=0.01;
mi=0.25;
alfa=0.25;
res=beta*(N-u)*u-(mi+alfa)*u;
end

```

MATLAB kod za stohastički SIR model iz primera 2.2

```
%SIR model u formi diskretnog lanca Markova
clear
N=100;
delta=0.01;
vreme=25;
beta=0.01;
mi=0.25;
alfa=0.25;
poc=[98 2]; %S(0)=98 i I(0)=2
%Simuliranje
Y=[];
Z=[];
for k=1:500
    s=poc(1);
    i=poc(2);
    X=[s;i];
    j=delta;
    while (s>0)&&(i>0)&&(j<=vreme)
        p=[beta*s*i alfa*i mi*i mi*(N-s-i)]*delta;
        u=rand; %U je sluc. prom. sa uniformnom raspodelom
        if u<=p(1)
            s=s-1;
            i=i+1;
        elseif (u>p(1))&&(u<=p(1)+p(2))
            i=i-1;
        elseif (u>p(1)+p(2))&&(u<=p(1)+p(2)+p(3))
            s=s+1;
            i=i-1;
        elseif (u>p(1)+p(2)+p(3))&&(u<=sum(p))
            s=s+1;
        end
        X=[X [s;i]];
        j=j+delta;
    end
    if (i<=0)&&(k<=3)
        disp(X(2,:))
    end
    nedostaje=vreme/delta-size(X,2);
    X=[X [s*ones(1,nedostaje);zeros(1,nedostaje)]];
    Y=[Y;X(1,:)];
    Z=[Z;X(2,:)];
    if k==1
        figure
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X(1,:), 'b-
', 'LineWidth', 2); %br. inf.
        hold on
        figure
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X(2,:), 'b-
', 'LineWidth', 2); %br. oset.
        hold on
    elseif k==2
        figure(1)
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X(1,:), 'r-
', 'LineWidth', 2);
```

```

        figure(2)
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X(2,:), 'r-
', 'LineWidth', 2);
    elseif k==3
        figure(1)
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X(1,:), 'g-
', 'LineWidth', 2);
        figure(2)
        plot([delta:delta:size(X,2)*delta],X(2,:), 'g-
', 'LineWidth', 2);
    end
end
end
proseko=mean(Y);
proseki=mean(Z);
figure(1)
plot(delta:delta:size(X,2)*delta,proseko, 'magenta', 'LineWidth', 2);
figure(2)
plot(delta:delta:size(X,2)*delta,proseki, 'magenta', 'LineWidth', 2);

%Deterministicki SIR model
%Numericka aproksimacija Runge-Kuta metodom
t=0;
h=delta;
u=poc';
tacke=[t;u];

while (t+delta<=vreme) && (sum(u==0)==0)

    u=u+(1/6)*h*(g1(u)+2*g1(u+h/2*g1(u))+2*g1(u+h/2*g1(u+h/2*g1(u)))+g
1(u+h*g1(u+h/2*g1(u+h/2*g1(u)))));
    u(u<0)=0;
    t=t+h;
    tacke=[tacke [t; u]];
end
figure(1)
plot(tacke(1,:),tacke(2,:), 'black-', 'LineWidth', 2);
figure(2)
plot(tacke(1,:),tacke(3,:), 'black-', 'LineWidth', 2);
hold off

function res = g1( u )
%pomocna funkcija
N=100;
beta=0.01;
mi=0.25;
alfa=0.25;
res=[-beta*u(1)*u(2)+mi*(N-u(1));beta*u(1)*u(2)-(mi+alfa)*u(2)];
end

```

MATLAB kod primer sela Im iz odeljka 3.5

```
function [konacno] = Im()
%vraca promenu broja osetljivih i inficiranih
%za model zasnovan na teoriji grafova
%Primer sela Im

%SIR model u formi diskretnog lanca Markova
N=261;
delta=0.1;
vreme=124;
beta=0.000572;
mi=0;
alfa=1/11;
poc=[254 7]; %S(0)=98 i I(0)=2
osetljivi=[];
inficirani=[];
%Simuliranje
for k=1:100
    s=poc(1);
    i=poc(2);
    X=[s;i];
    j=delta;
    while (s>0) && (i>0) && (j<=vreme)
        p=[beta*s*i alfa*i mi*i mi*(N-s-i)]*delta;
        u=rand; %U je sluc. prom. sa uniformnom raspodelom
        if u<=p(1)
            s=s-1;
            i=i+1;
        elseif (u>p(1)) && (u<=p(1)+p(2))
            i=i-1;
        elseif (u>p(1)+p(2)) && (u<=p(1)+p(2)+p(3))
            s=s+1;
            i=i-1;
        elseif (u>p(1)+p(2)+p(3)) && (u<=sum(p))
            s=s+1;
        end
        X=[X [s;i]];
        j=j+delta;
    end
    n=size(X,2);
    nedostaje=vreme/delta-n;
    if nedostaje>0 %ako je doslo do stanja bez bolesti pre 124
        dana
            for i=1:nedostaje
                X=[X [X(1,n);X(2,n)]];
            end
        elseif nedostaje<0
            X=X(:,1:size(X,2)-1);
        end
        osetljivi=[osetljivi; X(1,:)];
        inficirani=[inficirani; X(2,:)];
    end
end
prosekoset=mean(osetljivi);
prosekinf=mean(inficirani);
```

```

%Deterministicki SIR model
%Numericka aproksimacija Runge-Kuta metodom
t=0;
h=delta;
u=poc';
tacke=[t;u];

while (t+delta<=vreme) && (sum(u==0)==0)

u=u+(1/6)*h*(Img1(u)+2*Img1(u+h/2*Img1(u))+2*Img1(u+h/2*Img1(u+h/2
*Img1(u)))+Img1(u+h*Img1(u+h/2*Img1(u+h/2*Img1(u)))));
    u(u<0)=0;
    t=t+h;
    tacke=[tacke [t; u]];
end

%Model zasnovan na teoriji grafova
M=zeros(261,261);%napravi se prvo matrica ciji su svi elementi
nule
M=M+diag(ones(1,261)); %dodaju se jedinice na dijagonali
stepeni=[6*ones(1,1) 5*ones(1,5) 4*ones(1,15) 3*ones(1,37)
2*ones(1,68) ones(1,82)];
niz=ones(1,6);
for i=2:208;
    niz=[niz i*ones(1,stepeni(i))];
    i=i+1;
end
poceci=1:420; %napravi je 420 pocetaka
n=420;
for i=1:210 %formiranje 210 parova
    sluc=randperm(n,2);
    par=poceci(sluc);
    poz=niz(par);
    x=poz(1);
    y=poz(2);
    M(x,y)=1;
    M(y,x)=1;
    poceci(sluc)=[];
    n=n-2;
end
koord=[randperm(1000,261);randperm(1000,261)]'; %koordinate
cvorova
figure %slika1: mreza kontakata
gplot(M,koord,'g*-'); %crtanje mreze kontakata u selu
poc=randperm(261,7); %izbor onih koji su inficirani na pocetku
figure %slika2: inficirani na pocetku
gplot(M,koord,'g*'); %crtanje svih stanovnika sela
hold on
gplot(M(poc,poc),koord(poc,:), 'r*'); %oznacavanje inficiranih na
pocetku
poz=1:261;
novi=poz(sum(M(poc,:))>0); %redni brojevi oni koji su
novoinficirani
figure %slika3:inficirani nakon jednog latentnog perioda

```

```

gplot(M,koord,'g*'); %crtanje stanovnika sela
hold on
gplot(M(novi,novi),koord(novi,:), 'b*-'); %svih koji su inficirani
gplot(M(poc,poc),koord(poc,:), 'r*'); %oznacavanje inficiranih na
pocetku
t=[0];
vreme=0;
s=[254];%broj osetljivih na pocetku
inf=[7]; %broj inficiranih na pocetku
infnovi=[7 size(novi,2)-7]; %koliko ukupno ima novih
i=2;
p=0;
while (inf(i-1)>0) && (s(i-1)>0)&& (t(i-1)<125) %dok ima i
inficiranih i osetljivih
    if vreme+6>p+11 %ako æe proci trenutak oporavka inficiranih u
t=op
        inf=[inf inf(i-1)+infnovi(i)-infnovi((p+6)/6)]; %oduzima se
koliko je bilo novih u t=p
        p=p+6;
    else
        inf=[inf inf(i-1)+infnovi(i)];
    end
    s=[s s(i-1)-infnovi(i)]; %smanjuje se broj osetljivih za broj
novoinf
    vreme=vreme+6; %vreme se pomeri za duzinu latentnog perioda
    t=[t vreme];
    novi=poz(sum(M(novi,:))>0); %određuju se novoinficirani
    infnovi=[infnovi size(novi,2)-sum(infnovi)]; %dodaje se broj
novoinficiranih
    i=i+1;
end
figure %slika4: preostali osetljivi
gplot(M,koord,'g*'); %crtanje svih stanovnika sela
hold on
gplot(M(novi,novi),koord(novi,:), 'b*-'); %svi koji su ikada bili
inficirani
gplot(M(poc,poc),koord(poc,:), 'r*'); %oznacavanje inficiranih na
pocetku

konacno=[t;s;inf];
kraj=konacno(1,size(konacno,2));
if size(konacno,2)<124
    while kraj<=124
        kraj=kraj+6;
        konacno=[konacno [kraj;konacno(2:3,size(konacno,2))]];
    end
end

figure %slika5 promena broja osetljivih uporedjen sa stvarnim
podacima
plot(konacno(1,:),konacno(2,:), 'g-')
hold on
plot([0 15 31 46 62 77 93 124],[254 235 201 153 121 108 97
83], '*')
plot([delta:delta:size(X,2)*delta],prosekoset, 'r-', 'LineWidth',2);
%stoh

```

```

plot(tacke(1,:),tacke(2,),'black-','LineWidth',2);
%deterministicki

figure %slika6 promena broja inficiranih uporedjen sa stvarnim
podacima
plot(konacno(1,:),konacno(3,),'g-')
hold on
plot([0;15;31;46;62;77;93;124], [7;14;22;29;21;8;8;0], 'b*');
plot([delta:delta:size(X,2)*delta],prosekinf,'r-','LineWidth',2);
%stoh
plot(tacke(1,:),tacke(3,),'black-','LineWidth',2);
%deterministicki
end

function res = Img1( u )
%pomocna funkcija

N=261;
beta=0.000572;
mi=0;
alfa=1/11;
res=[-beta*u(1)*u(2)+mi*(N-u(1));beta*u(1)*u(2)-(mi+alfa)*u(2)];

end

```

Literatura

1. JEWELL, N. P. **Statistics for Epidemiology**. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2004.
2. BROEMELING, L. D. **Bayesian Methods in Epidemiology**. New York: CRC Press, 2004.
3. BRAUER, F.; CASTILLO-CHAVEZ, C. **Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology**. New York: Springer, 2012.
4. BRAUER, F.; DRIESSCHE, P. V. D.; WU, J. **Mathematical Epidemiology**. Berlin: Springer Science and Bussines Media, 2008.
5. TROTTIER, H.; PHILOPPE, P. Deterministic Modeling Of Infectious Diseases: Theory And Methods. **The Internet Journal of Infectious Diseases**, 2000.
6. GAJIĆ, Lj. **Predavanja iz uvoda u analizu**. Novi Sad: Prirodno-matematički fakultet, 2004.
7. RAGGETT, G. F. Modelling the Eyam plague. **Journal of the Institute of Mathematics and its Applications**, v. 18, 1982.
8. ANDERSSON, H.; BROTON, T. **Stochastic Epidemic Models and Their Statistical Analysis**. New York: Springer Science and Business Media, 2000.
9. MODE, C. J.; SLEEMAN, C. K. **Stochastic Processes in Epidemiology: HIV/AIDS, Other Infectious Disease and Computers**. Singapore: World Sciantific Publishing, 2000.
10. NEWMAN, M. **Networks: An Introduction**. New York: Oxford University Press, 2010.
11. MEYERS, L. A. et al. Network theory and SARS: predicting outbreak diversity. **Journal of Theoretical Biology**, v. 232, n. 1, p. 71 - 81, January 2005.
12. NEWMAN, M. E. J. The spread of epidemic disease on networks. **Physical Review E**, v. 66, n. 1, July 2002.
13. NEWMAN, M. E. J.; STROGATZ, S. H.; WATTS, D. J. Random graphs with arbitrary degree distributions and their applications. **Physical Review E**, v. 64, n. 2, July 2001.
14. BERIĆ, S. Mesto na kome je kuga zaustavljena. **Politika**, Maj 2011.

15. HERCEG, D.; KREJIĆ, N. **Numerička analiza**. Novi Sad: Prirodno-matematički fakultet, 1997.
16. SIGMAN, K. Simulating Markov Chains. **Professor Karl Sigman's Lecture Notes on Simulation**, 2013. Disponivel em: <<http://www.columbia.edu/~ks20/4404-Sigman/Simulation-Sigman.html>>.

Biografija

Dragana Babić je rođena 4. 12. 1990. godine u Bihaću. Kao đak generacije završila je Osnovnu školu „Žarko Zrenjanin“ u Apatinu, a zatim i Gimnaziju „Nikola Tesla“ u istom mestu gde je bila nosilac Vukove diplome.

2009. godine je upisala osnovne akademske studije primenjene matematike (modul: matematika finansija) na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, koje je završila u roku 2012. godine i odmah zatim upisala master studije iz iste oblasti. Sve ispite predviđene nastavnim planom i programom master studija položila je u roku, 2014. godine, sa prosečnom ocenom 9,00 i time stekla uslov za odbranu master rada.

Od januara 2015. do septembra 2017. godine je bila zaposlena u O.Š. „Žarko Zrenjanin“ u Apatinu.

U avgustu 2015. godine na međunarodnom takmičenju „APL Problem Solving Competition“ u rešavanju složenih problema iz različitih oblasti primenom programa „Dyalog APL“ osvojila je treće mesto.



Univerzitet u Novom Sadu
Prirodno-matematički fakultet
Ključna dokumentacijska informacija

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije:

Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa:

Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada:

Master rad

VR

Autor:

Dragana Babić

AU

Mentor:

prof. dr Dora Seleši

MN

Naslov rada:

Matematički modeli u epidemiologiji

NR

Jezik publikacije:

srpski (latinica)

JP

Jezik izvoda:

srpski /engleski

JI

Zemlja publikovanja:

Srbija

ZP

Uže geografsko područje:

Vojvodina

UGP

Godina:

2017.

GO

IZ

MA

FO

NO

ND

PO

UDK

ČU

Važna napomena:

VN

Izvod: Tema ovog rada bili su matematički modeli koji se koriste za modeliranje načina širenja zaraznih bolesti u populaciji. Prikazane su tri vrste modela: deterministički modeli, stohastički modeli i model zasnovan na teoriji grafova. Deterministički modeli su dati u formi sistema običnih diferencijalnih jednačina. Razmatrano je 8 determinističkih modela koji su nastali u zavisnosti od toga na koliko grupa je podeljena populacija u odnosu na posmatranu zaraznu bolest i na to da li se radi o modelu u kojem je uračunat natalitet i mortalitet ili ne. Osnovni parametar koji određuje kojom brzinom se neka zaraza širi u populaciji jeste tzv. osnovni reproduktivni broj $\mathcal{R}_0$. U drugom poglavlju su bili prikazani stohastički modeli u formi diskretnog lanca Markova. U poslednjem delu rada je prikazan

model zasnovan na teoriji grafova u kom se posmatrala mreža kontakata članova populacije koja je bila prikazana u obliku grafa u kom su čvorove predstavljali članovi populacije, a grane su bile kontakti među njima. Sve tri vrste modela su upoređene na primeru širenja zaraze kuge u selu Im (eng. Eyam).

IZ

Datum prihvatanja teme od strane NN 13. 11. 2015.

veća:

DP

Datum odbrane: Septembar, 2017.

DO

Članovi komisije:
(naučni stepen/ime i
prezime/zvanje/fakultet)

Predsednik: **dr Andreja Tepavčević**, redovni
profesor, Prirodno-matematički fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu

KO

Mentor: **dr Dora Seleši**, vanredni profesor,
Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu

Član: **dr Danijela Rajter-Ćirić**, redovni
profesor, Prirodno-matematički fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu

University of Novi Sad
Faculty of Natural Sciences and Mathematics
Key word documentation

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

Monograph documentation

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Contents code:

Master thesis

CC

Author:

Dragana Babić

AU

Mentor:

Dora Seleši, PhD

MN

Title:

Mathematical Models in Epidemiology

TI

Language of text:

Serbian

LT

Language of abstract:

en/s

LA

Country of publication:

Serbia

CP

Locality of publication:

Vojvodina

LP

Publication year:	2017.
PY	
Publisher:	Author's reprint
PU	
Publ. place:	Novi Sad, Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 4
PP	
Physical description:	(3/81/16/7/20/0/3) - (number of chapters/ pages/ references/ tables/ pictures/ graphs/ appendices)
PD	
Scientific field	Mathematics
SF	
Scientific discipline	Mathematical modeling
SD	
Subject Key words	Epidemic, deterministic models, differential equations, SIR, SIS, stochastic models, Markov chains, graph theory
SKW	
UC	
Holding data:	Library of the Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Sciences, University of Novi Sad
HD	

Note:

N

Abstract: This paper concerns the mathematical models used for modeling the way how infectious diseases spread. There are three models described: the deterministic model, the stochastic model and the network model. The deterministic models are given as systems of differential equations. There are 8 deterministic models formed depending on how population is divided in groups that are formed so that members of each group are in different stages of a disease and depending on whether birth rate and mortality are included in model or not. The basic parameter which determines at what speed the infection spreads in the population is the basic reproductive number $\mathcal{R}_0$. In the second

chapter, stochastic models were presented in the form of a discrete time Markov chains. In the last chapter a model where network of contacts between population's members is described in the form of a graph in which the members of the population were represented by nodes and the edges were contacts between them. All three types of models were compared using the example of the spread of plague in the village of Eyam near Sheffield, England.

AB

Accepted on Scientific Board on: 13. 11. 2015.

AS

Defended: September, 2017.

DE

Thesis Defend board:

DB

President: **Andreja Tepavčević PhD**, Full Professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad,

Supervisor: **Dora Seleši PhD**, Associate Professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad,

Member: **Danijela Rajter-Ćirić PhD**, Full Professor, Faculty of Sciences, University of Novi Sad.