



UNIVERZITET U NOVOM SADU

PRIRODNO-MATEMATIČKI

FAKULTET

DEPARTMAN ZA MATEMATIKU I INFORMATIKU



# **PRIMENA NEKIH STOHASTIČKIH MODELA U EPIDEMIOLOGIJI**

**-Master rad-**

Mentor: prof. dr Danijela Rajter-Ćirić

Student: Sanja Dubravac

Novi Sad, 2015.

# Sadržaj

Uvod.....	1
1. Stohastički proces u pozadini.....	5
1.1 Jednostavan proces rađanja .....	8
1.2 Proces rađanja i umiranja.....	11
1.2.1 Očekivano vreme preostalo do izumiranja.....	13
1.3 Stohastički proces rasta populacije .....	16
1.4 Kvazistacionarna raspodela verovatnoća .....	20
2. Formulacija SIS modela.....	27
2.1 Deterministički model.....	28
2.2 Stohastički model.....	30
3. Stohastička diferencijalna jednačina (SDJ) za SIS model .....	36
4. Modeli u epidemiji sa promenljivom veličinom populacije.....	42
5. Vreme preostalo do izumiranja (istrebljenja) populacije .....	46
5.1 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja za SIS model .....	48
5.1.1 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja kada je $R_0$ striktno iznad jedinice.....	49
5.1.2 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja kada je $R_0$ striktno ispod jedinice.....	52
5.1.3 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja u prelaznoj oblasti .....	53
6. Primena stohastičkih modela u epidemiološkom izučavanju zaraznih bolesti i sprovođenju masovne imunizacije.....	54
Zaključak .....	81
Dodatak .....	82
Literatura.....	85
Biografija .....	87

## Uvod

Širenje zaraznih bolesti je oduvek predstavljalo neki vid pretnje po ljudsko zdravlje. Očekivano, to je izazivalo ozbiljne probleme za opstanak ljudskog bića, posebno kada je u pitanju njihov ekonomski i društveni razvoj. Borba sa zaraznim bolestima ima veoma dugu istoriju i veoma velika dostignuća po tom pitanju su postignuta. Na primer, velike beginje su sada konačno iskorenjene posle uspešne svetske vakcinacije. Postoje i mnoge druge infektivne bolesti, kao što je difterija, male beginje, veliki kašalj i tetanus, koje mogu biti ozbiljne i fatalne, ali su u mnogim zemljama uveliko pod znatnom kontrolom.

Istraživanje o zaraznim bolestima uz pomoć determinističkih matematičkih modela počelo je u 20. veku, kada je dr Ros, kasnije nagrađen Nobelovom nagradom za medicinu zbog svog značajnog doprinosa u istraživanju, iskoristio u svom modelu diferencijalne jednačine za opisivanje prenosa malarije između ljudskih bića i komaraca. Zatim su Kermak i Mek Kendrik formulisali nadasve čuven i prepoznatljiv "Susceptible-Infective-Recovered" model, tzv. SIR model (osetljiv-inficiran-oporavljen), kako bi izučavali izbijanje "Crne Smrti" u Londonu i izbijanje kuge u Mumbaju. Kasnije su formulisali i model "Susceptible- Infected-Susceptible", tzv. SIS model (osetljiv- inficiran - osetljiv), na osnovu kog su i formalno uveli koncept "pragova" pomoću kojih merimo širenje neke bolesti u dатој populaciji, što je predstavljalo osnovu teorije dinamike epidemije.

Istraživanja u oblasti infektivnih oboljenja mogu se u najopštijem slučaju podeliti na opisna, analitička, eksperimentalna i teorijska. **Dinamika epidemije** je važan teorijski pristup u istraživanju dinamike prenosa zaraznih bolesti. Ona formuliše matematičke modele koji opisuju mehanizme za prenos bolesti i dinamiku infektivnih agenasa. Ti matematički modeli se zasnivaju na dinamici populacije, ponašanju prenosa bolesti, odlikama infektivnih agenasa, kao i na vezi sa drugim društvenim i fiziološkim faktorima. Kroz kvantitativnu i kvalitativnu analizu, analizu

senzibiliteta i numeričke simulacije, matematički modeli mogu da nam pruže dobar uvid u to kako se zarazne bolesti šire, da nam otkriju principe koji regulišu samu dinamiku prenosa bolesti i identifikuju važne i osetljive parametre, kako bi nam pružili što pouzdanija predviđanja i smernice, kao i korisne strategije za prevenciju i kontrolu. Dakle, kvantitativna i kvalitativna istraživanja, kao i analiza senzibiliteta primenjena na parametre modela, mogu da nam pomognu u daljim istraživanjima kako bismo sproveli što realnija istraživanja i dobili što pouzdanija dugoročna predviđanja na polju studija i eksperimenata. Štaviše, kombinacija dinamike epidemije, epidemiološke teorije, biostatistike i kompjuterskih izračunavanja će značajno doprineti unapređivanju našeg znanja o procesima i oblastima kojima će se baviti u ovom radu.

Modeliranje zaraznih bolesti pokazalo je bogat i dinamičan oblik ponašanja. Iz perspektive mehanizama za prenos, ti modeli uključuju pregršt različitih faktora, dok iz matematičke perspektive strukture modela, videćemo da je većina determinističkih modela bazirana na običnim diferencijalnim jednačinama, parcijalnim diferencijalnim jednačinama prvog i drugog reda, diferencijalnim jednačinama sa kašnjnjem, itd. koje su korišćene za starosnu strukturu, prostornu strukturu i mnoge druge modele. Dakle, sama analiza determinističkih matematičkih modela je usmerena na dobro-postavljene modele i njihova rešenja, upornost same bolesti, postojanje i stabilnost stabilnih rešenja koje odlikuje činjenica da li se bolesti šire ili postaju endemska pojava, kao i postojanje i stabilnost periodičnih rešenja kojima opisujemo oscilacije u prenosu bolesti i pojavu bifurkacije, tj. haotičnog ponašanja.

Posebnu pažnju u svom radu će posvetiti analizi klasičnog matematičkog modela u populacionoj biologiji, poznatiji kao stohastički SIS model. On služi pretežno kao model namenjen za izračunavanje širenja infekcije i zaraze koje dovode do pada imuniteta. Takođe se pojavljuje kao poseban slučaj procesa kontakta koji objašnjava prostorne uticaje.

Činjenica da je ovaj model zastavljen i izvan oblasti populacione biologije čini ga pravim kandidatom za srž i suštinu ovog rada. Dakle, imamo ga i u oblastima poput širenja tehničke inovacije, teorije hemijskih reakcija...

Deterministička verzija SIS modela uzima formu nelinearne diferencijalne jednačine koja može biti rešena eksplizitno, takođe se pojavljuje i fenomen bifurkacije (haotičnog ponašanja) koji odgovara veoma moćnom kvalitativnom rezultatu praga, koji smo već gore pomenuli. Dalje, ovaj stohastički model poprima oblik "birth-death" procesa, tj. procesa rađanja i umiranja, sa diskretnim prostornim stanjem i konstantnim vremenom. Obzirom da se osvrćemo na epidemiju, definisajući stanje procesa koje nam daje broj zaraženih (inficiranih) osoba, kao funkciju vremena, pri čemu je populacija od  $N$  jedinki konstantna i uzima celobrojne vrednosti, polazeći od nule. Model uzima u obzir dve promene, odnosno dva stanja do kojih može doći u jednom stanju- infekcija i oporavak. Osobine modela možemo izvesti iz linearog sistema diferencijalnih jednačina, koje se još zovu i Kolmogorove jednačine, gde je broj promenljivih jednak ukupnom broju stanja u jednom regionu kojima se bavimo, a to je u našem slučaju  $N+1$ .

Za dalji rad bi bilo od značaja ako bismo uzeli u obzir determinističku verziju ovog modela do koje možemo doći na dva načina. Prvi način tumači stope prenosa deterministički, što nas dovodi do nelinearnih diferencijalnih jednačina za određivanje proporcionalnog broja inficiranih osoba, gde rešenje dobijamo u funkciji vremena koja je diferencijabilna, pa samim tim i neprekidna. Drugi način jeste da ovaj deterministički model aproksimiramo pomoću stohastičkog, i time ga svedemo na iste diferencijalne jednačine, puštajući populaciju  $N$  da teži ka beskonačnosti. Problem u ovom slučaju jeste taj što nam se  $N$  u potpunosti izgubi u determinističkoj verziji.

Važna činjenica na koju treba posebno obratiti pažnju jeste ta da se i stohastički i deterministički model kvalitativno slažu u vezi sa fenomenom izumiranja. Kao što smo napomenuli, deterministička verzija SIS modela ima prag koji u ovom slučaju tumačimo na sledeći način: ukoliko se broj zaraženih osoba populacije nalazi ispod praga, ta populacija će izumreti, dok ako je taj broj iznad praga, populacija će trajati neograničeno. Treba još naglasiti da prag definišemo kao jednu tačku, tj. parametar u prostoru, pa kad kažemo da je populacija iznad ili ispod praga mislimo da je određeni parametar iznad ili ispod svog skupa vrednosti. Za razliku od njega, stohastički model se zasniva na stanovištu da, bez obzira gde se nalazi populacija u odnosu na prag, kako vreme prolazi, populacija će na kraju izumreti. Jasno, ovde

postoji problem definisanja “vremena izumiranja”, što će naš model pokušati da poistoveti sa pragom iz determinističke verzije.

Dakle, pandan za stabilno-stacionarno rešenje determinističkog modela se ne slaže sa stabilno-stacionarnim rešenjem stohastičkog modela, nego je to tzv. **kvazistacionarna raspodela**, odnosno uslovljeno “neizumiranje”. Ono se dostiže kada se izumiranje javlja i u većini slučajeva, pre nego dođe do samog izumiranja uopšte, kvazistacionarna raspodela je konstantna. Jedan od razloga zašto je ona bitna jeste da je promenljiva u zavisnosti od stanja. Drugi razlog jeste da nam ona ustvari daje podatke o preostalom vremenu do izumiranja određene populacije. Obzirom da je gustina naseljenosti različita od stanja do stanja, nemoguće je pronaći eksplisitni izraz za nju, stoga ćemo se voditi nalaženjem najboljih mogućih aproksimacija.

## 1. Stohastički proces u pozadini

U ovom poglavlju opisujemo neke stohastičke procese koji su od izuzetne važnosti za izučavanje SIS modela. S početka ćemo se baviti procesima koji se odnose na mnogo širu klasu stohastičkih procesa od konkretnog modela, čije vrednosti će nam dobro doći za kvazistacionarnost, a pred sam kraj ćemo se fokusirati konkretno na SIS. Dakle, u prvom odeljku ćemo formulisati jednostavan proces rađanja, čije je izvođenje zasnovano na tri osnovne pretpostavke, a zatim ćemo razmotriti kako određene vrednosti sredine i kovarijanse utiču na sam proces. Takođe ćemo pružiti numeričku ilustraciju za određene vrednosti parametara. Drugi proces koji navodimo i definišemo jeste proces rađanja i umiranja za stanje ograničenog ili neograničenog prostora, kao i za slučaj kada poreklo apsorbuje stanje, obzirom da je ovaj proces jedan od najvažnijih. Formulacija je zasnovana na skupu vrednosti i promena stopa nataliteta  $b_n$  i mortaliteta  $d_n$ , zatim na činjenici da će se izumiranje dogoditi u konačnom vremenskom periodu i da će raspodela stanja za neke vrednosti parametara ostati dugo vremena skoro konstantna pre nego što nastupi izumiranje. Napomenimo da se ova “skoro konstantna” raspodela odnosi na kvazistacionarnu raspodelu, koja se ne može utvrditi eksplicitno. Priložićemo i numeričku ilustraciju primera. U trećem odeljku ćemo se osvrnuti i na stohastički proces rasta, koji se oslanja na proces rađanja i umiranja. Razmatraćemo slučajeve kada je populacija jednaka nuli ili kada dostiže sam kapacitet nosivosti. U dodatku na kraju rada ćemo navesti i kod za generisanje modela u programskom modelu MATLAB. Za kraj, u četvrtom odeljenju ćemo opisati i ništa manje značajnu, kvazistacionarnu raspodelu.

Definicija 2.1 Stohastički proces je familija slučajnih promenljivih  $\{X_t, t \in T\}$ , gde je  $T$  parametarski skup ili skup parametara stohastičkih procesa.

Koristimo sledeću oznaku:

$$p_n(t) = P\{X_t = n\}.$$

U definiciji stohastičkog procesa smo rekli da je to familija slučajnih promenljivih, gde je  $T$  parametarski skup. U slučaju kada je on prebrojiv, stohastički proces zovemo nizom ili **lancem** slučajnih promenljivih.

Posmatramo proces  $\{X_n, n = 0, 1, 2, \dots\}$  sa konačnim ili prebrojivim skupom vrednosti, gde će skup vrednosti (skup svih mogućih stanja) biti  $S = \{x_1, x_2, \dots\}$ .

Definicija 2.2 Niz slučajnih promenljivih sa istim skupom stanja  $\{x_1, x_2, \dots\}$  se zove **lanac Markova**, ako za proizvoljno  $r \in \mathbb{N}, n > k_1 > k_2 > \dots > k_r$  važi tzv. markovsko svojstvo:

$$P\{X_n = x_n | X_{k_1} = x_{k_1}, \dots, X_{k_r} = x_{k_r}\} = P\{X_n = x_n | X_{k_1} = x_{k_1}\},$$

tj. verovatnoća da se proces (sistem) nađe u stanju  $x_n$  u trenutku  $n$  zavisi samo od stanja u sadašnjem trenutku  $k_1$ , a ne od stanja u prošlim trenucima  $k_2, \dots, k_r$ .

Kod ovih lanaca postoje tzv. verovatnoće prelaza. Verovatnoća prelaza iz  $i$ -tog u  $j$ -to stanje u jednom koraku je:

$$p_{i,j}^{n,n+1} = P\{X_{n+1} = x_j | X_n = x_i\},$$

i može da zavisi od vremenskog trenutka ili da budu uvek iste (ne zavise od  $n$ ). Ako navedene verovatnoće ne zavise od  $n$  kažemo da je lanac **homogen**, koji ćemo podrazumevati u daljem radu.

Matrica prelaza za jedan korak je:

$$P = [p_{ij}]_{i,j} = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} \dots \\ p_{21} & p_{22} \dots \\ \ddots & \ddots \end{bmatrix}$$

i uvek je kvadratna, a sume po vrstama su jednake jedinici.

Verovatnoća prelaza iz  $i$ -to u  $j$ -to stanje u  $n$  koraka je:

$$p_{i,j}(n) = P\{X_{m+n} = x_j | X_m = x_i\}.$$

Matrica prelaza za n koraka je:

$$P_n = [p_{i,j}(n)]_{i,j}.$$

U lancima Markova postoje razna stanja, međutim navećemo samo ono koje korisitmo u radu.

Definicija 2.3 Stanje  $x_j$  je **apsorbujuće** ako je  $p_{jj} = 0$  (odnosno, ako iz j-tog stanja uđemo u bilo koje drugo stanje je nula, ako uđemo u j-to stanje skoro sigurno ostajemo u njemu).

Obzirom da ih primenjujemo u ovom radu, definisaćemo još i slučajno kretanje (Random walk) i Braunovo kretanje.

Neka je  $X(t)$  položaj čestice u trenutku  $t$ , gde je  $t = n \cdot \Delta t$  (koraci veličine  $\Delta t$ ). Broj koraka koje načinimo u jednu stranu,  $S_n$ , definišemo:

$$S_n := \sum_{i=1}^n X_i.$$

Sada je položaj čestice  $X(t)$  u trenutku  $t$  dat sa:

$$X(t) = S_n \cdot \Delta x + (n - S_n)(-\Delta x) = (2S_n - n)\Delta x.$$

Važi  $X(t) : \mathcal{N}(0, td)$ . Bez gubljenja opštosti prepostavićemo da je  $d=1$  i definisaćemo Braunovo kretanje.

Definicija 2.5 Stohastički proces  $\{W_t, t \geq 0\}$  je Braunovo kretanje (Vinerov proces) ako zadovoljava sledeće uslove:

- 1)  $W_0 = 0$ ;
- 2) Priraštaji su nezavisni: za sve  $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n < \dots$  važi da su  $W_{t_1}, W_{t_2} - W_{t_1}, \dots, W_{t_n} - W_{t_{n-1}}$  nezavisne slučajne promenljive;
- 3) Za proizvoljan priraštaj važi  $W_t - W_s : \mathcal{N}(0, t - s), t > s$ .

## 1.1 Jednostavan proces rađanja

Postoje tri prepostavke na kojima je zasnovano izvođenje jednostavnog procesa rađanja:

1. Nema pojedinaca koji umiru,
2. Ne postoje interakcije među pojedincima,
3. Stopa nataliteta  $b$  je ista za sve pojedince.

Dakle, neka je  $n(t)$  veličina populacije u trenutku  $t$ . U malom vremenskom intervalu  $\Delta t$  porast ukupnog broja stanovnika zbog jednog pojedinca jeste  $\lambda \Delta t$ , dok je povećanje ukupne veličine populacije zbog svih pojedinaca  $b\Delta tn(t)$ . Dobijamo:

$$n(t + \Delta t) = n(t) + b\Delta tn(t)$$

Ukoliko je početan broj stanovnika  $n(0) = a$ , onda je rešenje ove obične diferencijalne jednačine (ODJ) dato sa:

$$n(t) = ae^{bt}.$$

Veličina populacije u trenutku  $t$  je predviđena sa absolutnom sigurnošću kada su početna vrednost  $a$  i stopa nataliteta  $b$  poznate.

U jednostavnom procesu rađanja  $X_t$ , obzirom da je jedini događaj koji ovde razmatramo rađanje, sredina i varijansa se mogu dobiti direktno iz inverzne verovatnoće binomne raspodele:

$$\mu_t = ae^{bt}$$

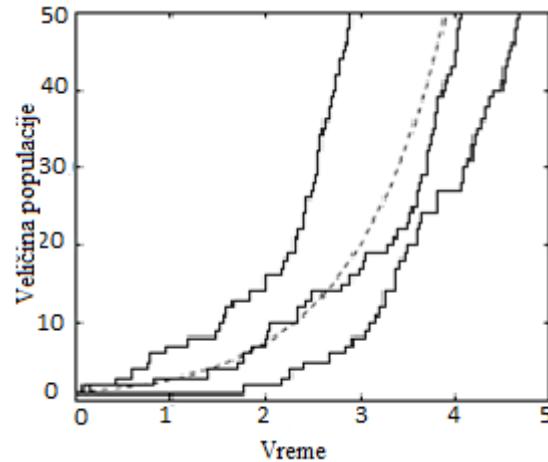
$$\sigma_t^2 = ae^{bt}(e^{bt} - 1).$$

Napomenimo da je u ovom primeru sredina jednaka rešenju determinističkog modela, dok varijansa raste kako raste i vreme. Specijalne vrednosti sredine i varijanse, dobijene pomoću navedenih formula, u slučaju kada je  $a = 1, b = 1$  su date u sledećoj tabeli:

$t$	$\mu_t$	$\sigma_t^2$	$\sigma_t$	$n(t)$
0	1	0	0	1
1	2.72	4.67	2.16	2.72
2	7.39	47.21	6.87	7.39
3	20.09	383.34	19.58	20.09

*Tabela 1.1.1 Sredina  $\mu_t$ , varijansa  $\sigma_t^2$ , standardna devijacija  $\sigma_t$ , i rešenje ODJ  $N(t)$  za jednostavan proces rođenja za  $t=0,1,2,3$  kada su  $a = 1, b = 1$ .*

Numerička simulacija ovog procesa prikazana je na slici 1.1.1, tj. vidimo tri stohastičke realizacije u slučaju kada su  $a = 1, b = 1$  i  $p_1(0) = 1$ , zatim prikazana je i odgovarajuća eksponencijalna kriva rasta, kao i  $n(t) = e^t$ .



*Slika 1.1.1 Tri stohastičke realizacije jednostavnog procesa rađanja kada je  $a = 1, b = 1$  i  $X_0 = 1$ . Isprekidanom linijom je prikazana eksponencijalna kriva rasta  $n(t) = e^t$ . Preuzeto iz Linda J.S.Allen, An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology, Second Edition-Shapman and Hall*

Tabela 1.1.2 navodi slučajeve kada se rađanje javlja (do veličine populacije od 50 stanovnika) iz dva različita ostvarenja za jednostavan proces rađanja. Na osnovu ovih podataka vidimo da je vreme između rođenih mnogo veće u slučaju kada je mali broj stanovnika. Kako raste broj stanovnika, do rađanja dolazi mnogo češće.

Vreme stohastičkih realizacija u određeno vreme  $t$ ,  $X_t = n$ , zavisi od verovatnoće  $p_n(t)$ .

Ako je  $p_n(t) > 0$ , onda postoji mogućnost da stohastička realizacija ima vrednost  $n$  u trenutku  $t$ , na primer za  $t=0,1,2,3$  raspodele verovatnoća  $p_0(t), p_1(t), p_2(t), p_3(t)$  pokazuju da je moguće dostići celobrojne vrednosti za  $n$  u trenutku  $t=0,1,2$  ili 3.

Realizacija 1		Realizacija 2	
<i>Veličina</i> $n(t)$	Vreme događaja $t$	<i>Veličina</i> $n(t)$	Vreme događaja $t$
1	0	1	0
2	0.138	2	1.764
3	0.407	3	2.174
4	0.575	4	2.269
5	0.755	5	2.390
6	0.766	6	2.664
7	0.943	7	2.839
8	1.173	8	2.909
9	1.463	9	3.044
10	1.511	10	3.095
:	:	:	:
50	2.890	50	4.678

*Tabela 1.1.2* Za dve stohastičke realizacije, vreme u kom dolazi do rađanja u jednostavnom procesu rađanja sa stopom nataliteta  $b=1$  i  $a = 1$ .

## 1.2 Proces rađanja i umiranja

Neka je  $X_n$  veličina populacije u trenutku  $n$ , gde prostor stanja može biti ili konačan ili beskonačan, odnosno  $\{0,1,\dots,N\}$  ili  $\{0,1,2,\dots\}$ . Dalje,  $N$  predstavlja maksimalnu veličinu populacije u konačnom slučaju. Verovatnoće rađanja i umiranja su redom označene sa  $b_i$  i  $d_i$ . Dodatno,  $b_0 = 0 = d_0$ ,  $b_i > 0$ , i  $d_i > 0$ , za  $i=1,2,\dots$ , osim u konačnom slučaju, gde je  $b_N = 0$ . Prepostavimo da je vremenski interval  $[n, n + 1]$ , dovoljno mali tako da se tokom njega javlja najviše jedan događaj, ili rađanje ili umiranje. Prepostavićemo da su verovatnoće prelaza date sa:

$$p_{ji} = P\{X_{n+1} = j | X_n = i\}$$
$$= \begin{cases} b_i, & \text{za } j = i + 1 \\ d_i, & \text{za } j = i - 1 \\ 1 - (b_i + d_i), & \text{za } j = i \\ 0, & \text{za } j \neq i - 1, i, i + 1 \end{cases}$$

za  $i=1,2,\dots$ ,  $p_{00} = 1$ , i  $p_{j0} = 0$  za  $j \neq 0$ .

U slučaju kada imamo konačan prostor stanja, gde je  $N$  maksimalna veličina populacije, imamo da važi:

$$p_{N+1,N} = b_N = 0.$$

Matrica prelaza  $P$  za konačan lanac Markova ima sledeći oblik:

$$\begin{bmatrix} 1 & d_1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 - (b_1 + d_1) & d_2 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & b_1 & 1 - (b_2 + d_2) & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 - (b_{N-1} + d_{N-1}) & d_N \\ 0 & 0 & 0 & \dots & b_{N-1} & 1 - d_N \end{bmatrix}$$

Generalno, za konačan ili beskonačan prostor stanja, prepostavljamo da važi:

$$\sup_{i \in \{1, 2, \dots\}} \{b_i + d_i\} \leq 1 ,$$

tako da je  $P$  zapravo stohastička matrica.

U svakom vremenskom intervalu  $[n, n + 1]$ , veličina populacije ili se povećava za jedan, smanjuje za jedan, ili ostaje iste veličine. Ovo je razumna prepostavka samo ako je vremenski korak dovoljno mali.

Postoje dve klase,  $\{0\}$  i  $\{1, 2, \dots, N\}$  u konačnom slučaju. Lako je uočiti da se nula često ponavlja, dok su sva ostala stanja prelazna. Takođe postoji i jedinstvena stacionarna raspodela verovatnoće,  $\pi$ ,  $P\pi = \pi$ , gde je  $\pi_0 = 1$ , i  $\pi_i = 0$ , za  $i=1,2,\dots$  U slučaju konačnog lanca Markova, može se utvrditi da se eventualno izumiranje populacije javlja iz bilo kog početnog stanja, odnosno da važi:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P\{X_n = 0\} = \lim_{n \rightarrow \infty} p_0(n) = 1 .$$

## 1.2.1 Očekivano vreme preostalo do izumiranja

O očekivanom vremenu preostalom do izumiranja populacije ćemo nešto više reći u jednom od narednih poglavlja, s tim da ćemo navesti i aproksimacije u odnosu na vrednost osnovnog broja (stope) reprodukcije.

Ovde ćemo navesti neke najbitnije činjenice kako bismo upotpunili značaj samog procesa. Naime, neka je  $\tau_k$  oznaka za očekivano vreme preostalo do izumiranja za populaciju sa početnom veličinom  $k$ , a  $d_k$  verovatnoća umiranja sa istom veličinom. Onda je  $\tau_0 = 0$ , i sledeća relacija važi za  $\tau_k$ ,  $k = 1, 2, \dots$ :

$$\tau_k = b_k(1 + \tau_{k+1}) + d_k(1 + \tau_{k-1}) + (1 - (b_k + d_k))(1 + \tau_k). \quad (1.2.11)$$

Ako je maksimalna veličina populacije konačna, onda za  $k=N$  važi da je:

$$\tau_N = d_N(1 + \tau_{N-1}) + (1 - d_N)(1 + \tau_N).$$

Diferencijalna jednačina može biti prikazana na sledeći način:

$$d_k\tau_{k-1} - (b_k + d_k)\tau_k + b_k\tau_{k+1} = -1, \quad k = 1, 2, \dots. \quad (1.2.12)$$

Ako je  $k=N$ , onda važi:

$$d_N\tau_{N-1} - d_N\tau_N = -1,$$

s tim da vidimo da koeficijenti ovih diferencijalnih jednačina nisu konstantni. Kako god, kada je maksimalna veličina populacije konačna, onda metodu za izračunavanje primenjujemo da pronađemo  $\tau$ .

Dakle,

$$\tau^{tr} = \mathbf{1}^{tr}(I - T)^{-1} = \mathbf{1}^{tr}F, \quad (1.2.13)$$

gde je F fundamentalna matrica, a sa  $tr$  smo označili operaciju transponovanja.

Nisbet i Gurnej su izveli analitički izraz za  $\tau_k$  koji navodimo u sledećoj teoremi.

**Teorema 1.2.1** Pretpostavimo da je  $\{X_n\}_{n=0}^N$  proces radanja i umiranja sa  $X_0 = m \geq 1$ , zadovoljavajući uslove  $b_0 = 0 = d_0, b_i > 0$  za  $i=1,2,\dots,N-1$ , i  $d_i > 0$  za  $i=1,2,\dots,N$ . Očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije je tada:

$$\tau_m = \begin{cases} \frac{1}{d_1} + \sum_{i=2}^N \frac{b_1 \cdots b_{i-1}}{d_1 \cdots d_i}, & m = 1 \\ \tau_1 + \sum_{s=1}^{m-1} \left[ \frac{d_1 \cdots d_s}{b_1 \cdots b_s} \sum_{i=s+1}^N \frac{b_1 \cdots b_{i-1}}{d_1 \cdots d_i} \right], & m = 2, \dots, N \end{cases} \quad (1.2.14)$$

**Dokaz.** Za  $k=1,2,\dots,N-1$  jednačine (1.2.12) se rešavaju rekurzivno za  $\tau_2, \dots, \tau_N$ , da bismo dobili formulu:

$$\tau_m = \tau_1 + \sum_{k=1}^{m-1} \frac{d_1 \cdots d_k}{b_1 \cdots b_k} \left[ \tau_1 - \frac{1}{d_1} - \sum_{i=2}^k \frac{b_1 \cdots b_{i-1}}{d_1 \cdots d_i} \right] \quad (1.2.15)$$

za  $m=2,\dots,N$ . Druga suma je nula kada je  $k<2$ . Tada primenjujemo relaciju za  $k=N$ ,

$$\tau_N = \frac{1}{d_N} + \tau_{N-1},$$

i izjednačavanjem dve vrednosti za  $\tau_N$ , dobijamo sledeću formulu za  $\tau_1$ :

$$\tau_1 = \frac{1}{d_1} + \sum_{i=2}^N \frac{b_1 \cdots b_{i-1}}{d_1 \cdots d_i}.$$

Zamenom  $\tau_1$  u (1.2.15), formula iz (1.2.14) sledi.

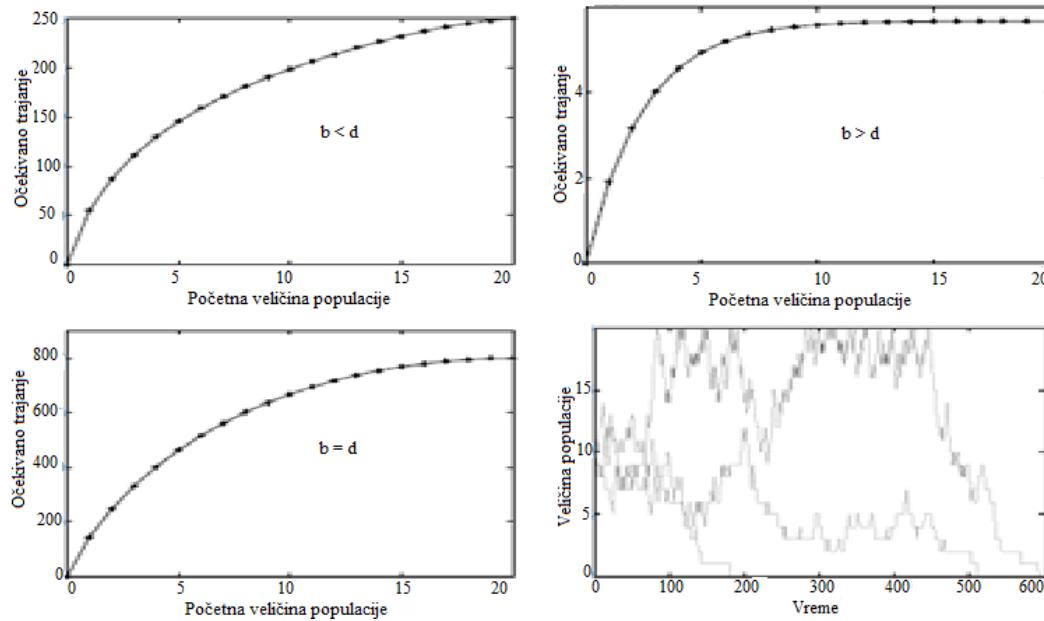
■

**Primer 1.2.1** Pretpostavimo da je maksimalna veličina populacije  $N=20$  u procesu rađanja i umiranja, gde je  $b_i \equiv b_i$ , za  $i=1,2,\dots,19$ , zatim  $d_i \equiv d_i$ , za  $i=1,2,\dots,20$ , gde su  $b$  i  $d$  konstante. U slučaju kada je  $b > d$  imamo rast populacije, a kada je  $b < d$ , veličina populacije je u opadanju.

Razmatramo tri slučaja:

- 1)  $b=0.02 < 0.03=d$ ,
- 2)  $b=0.025 =d$ , i
- 3)  $b=0.03 > 0.02=d$ .

Očekivano vreme preostalo do istrebljenja populacije, iliti njenog izumiranja,  $\tau = (\tau_0, \dots, \tau_{20})^{tr}$  je grafički predstavljeno na slici 1.2.1, za svaki od ova tri slučaja. Tri trajektorije za proces rađanja i umiranja, kao i za proces jednostavnog rađanja (koji takođe u ovom primeru možemo uzeti u obzir) su predstavljene i za slučaj  $b=0.025 =d$  (kada su stope rađanja i umiranja izjednačene).



*Slika 1.2.1* Očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije  $\tau$  kada je maksimalna veličina populacije  $N=20$ , i  $b=0.02 < 0.03=d$ ,  $b=0.025 =d$ , kao i slučaj  $b= 0.03 > 0.02 =d$ . Imamo i tri trajektorije za slučaj kada je  $b=0.025 =d$ , a  $X_0 = 10$ .

### 1.3 Stohastički proces rasta populacije

Zbog formulisanja ovog procesa napravili smo prepostavke na osnovu verovatnoća rađanja i umiranja,  $b_i$  i  $d_i$ , tako da dobijemo odgovarajuću formu. Naime, ako bismo prepostavili ovde da je  $y(t)$  veličina populacije u trenutku  $t$ , onda je stopa promene  $y(t)$  data sa:

$$\frac{dy}{dt} = \tilde{r}y \left(1 - \frac{y}{K}\right), \quad y(0) = y_0 > 0 .$$

Desna strana ove diferencijalne jednačine jeste kvadratna funkcija od  $y$  i jednaka je razlici stope nataliteta i mortaliteta (rađanja i umiranja). Parametar  $\tilde{r}$  predstavlja unutrašnju stopu rasta, i  $K$  je i dalje kapacitet nosivosti. Takođe je opšte poznato jedinstveno rešenje  $y(t)$  ove diferencijalne jednačine, koje zadovoljava  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = K$ . To zapravo znači da veličina populacije dostiže kapacitet nosivosti.

Dakle, za stohastički proces rasta pretpostavljamo sledeće:

$$b_i - d_i = ri(1 - i/K), \quad (1.3.1)$$

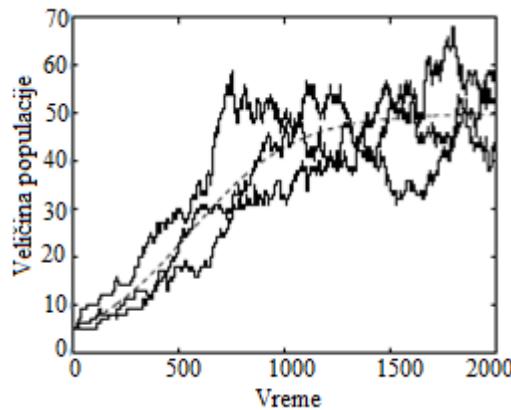
za  $i=0,1,2,\dots,N$ , gde je  $r = \tilde{r}\Delta t$ ,  $N > K$ , i vremenski interval  $\Delta t$  je izabran dovoljno mali tako da zadovoljava  $\max_{i \in \{0, \dots, N\}} \{b_i + d_i\} \leq 1$  (vremenski interval  $\Delta t$  je zapravo interval od  $[n, n+]$ ). Iz jednačine (1.3.1) sledi da je verovatnoća rađanja jednaka verovatnoći umiranja kada je veličina populacije jednaka nuli ( $i=0$ ), ili kada je veličina populacije jednaka kapacitetu nosivosti ( $i=K$ ). Usled relacije (1.3.1), razumno je prepostaviti da su  $b_i$  i  $d_i$  ili linearne ili kvadratne funkcije po  $i$ .

Sada razmatramo dva slučaja za verovatnoće rađanja i umiranja:

- (a)  $b_i = r \left( i - \frac{i^2}{2K} \right)$ ,  $d_i = r \frac{i^2}{2K}$ ,  $i = 0, 1, 2, \dots, 2K$ ,
- (b)  $b_i = \begin{cases} ri, & i = 0, 1, \dots, N-1 \\ 0, & i \geq N \end{cases}$  i  $d_i = r \frac{i^2}{K}$ ,  $i = 0, 1, 2, \dots, N$ .

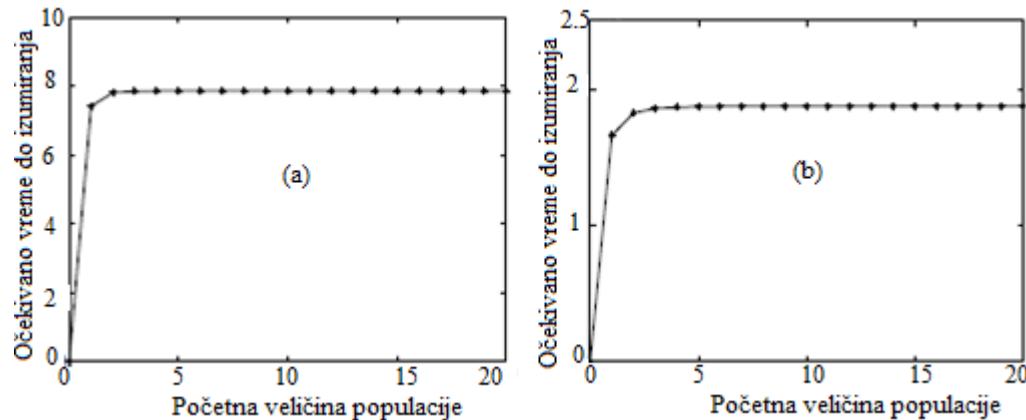
U slučaju (a), maksimalna veličina populacije je  $N=2K$ . Takođe, verovatnoća rađanja raste kada je veličina populacije manja od  $K$ , i opada kada je veličina populacije veća

od  $K$ , dok je verovatnoća umiranja rastuća funkcija veličine populacije. U slučaju (b), obe verovatnoće, i rađanja i umiranja, jesu rastuće funkcije veličine populacije. Na slici 1.3.1 imamo tri trajektorije koje grafički prikazuju rešenje jednačine u slučaju (b).



Slika 1.3.1 Tri trajektorije koje porede deterministiko rešenje i stohastičko rešenje diferencijalne jednačine u slučaju (b), gde je  $X_0 = 5$ ,  $b_i = ri$ ,  $d_i = ri^2/K$ ,  $r=0.004$ ,  $\tilde{r} = 1$ ,  $K=50$ ,  $\Delta t=0.004$  i  $N=100$ . Vreme je izraženo u povećanjima  $\Delta t$ , 2000 povećanja. Preuzeto iz Linda J.S.Allen, An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology, Second Edition-Shapman and Hall

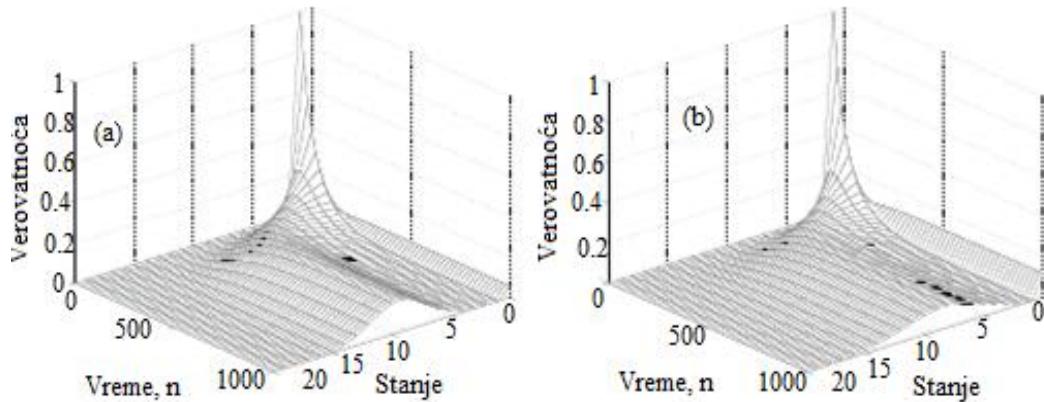
**Primer 1.3.1** Navešćemo primer za slučajeve (a) i (b), uz izračunato očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije. Neka je  $r=0.015$ , kapacitet nosivosti  $K=10$ , i veličina populacije  $N=20$ . Grafici za izračunato očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije u slučaju (a) i (b) su ilustrovani na slici 1.3.2. Možemo jasno uočiti kako mnogo duže populacija opstaje u slučaju (a).



*Slika 1.3.2* Očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije kada stope rađanja i umiranja zadovoljavaju slučajeve (a) i (b), uz parametre  $r=0.015$ ,  $K=10$ ,  $N=20$ . Preuzeto iz Linda J.S.Allen, *An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology*, Second Edition-Shapman and Hall

Uočimo neke važnije karakteristike procesa na ovom primeru. Kao prvo, vidimo da granica stohastičke veličine populacije ne dostiže kapacitet nosivosti. Dešava se da je stanje izumiranja apsorbujuće stanje, a ne kapacitet nosivosti. Dalje, na slici 1.3.1 vidimo da za veće veličine populacije,  $N=100$  i kapacitet nosivosti  $K=50$ , trajektorije variraju oko  $K$ . Takođe, u primeru 1.3.1, ako je maksimalna veličina populacije udvostručena na  $N=40$  i  $K=20$  ( $r=0.0075$ ), očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije se povećava na  $7.7 \times 10^{12}$  u slučaju (a), a u slučaju (b) na  $3.6 \times 10^9$ . Pre izumiranja (koje može potrajati dugo vremena), raspodela verovatnoća je približno stacionarna za dug period vremena (kvazistacionarna raspodela). Ovo možemo videti sa slike 1.3.3, gde je raspodela verovatnoće  $p(n) = (p_0(n), p_1(n), \dots, p_{20}(n))^T$  nacrtana kao funkcija vremena  $n=0, 1, \dots, 1000$ . Približna stacionarna raspodela je dostignuta za  $n=500$ .

Jedinstvena stacionarna raspodela odgovara procesu rađanja i umiranja, kao i stohastičkom procesu rasta,  $\pi = (1, 0, 0, \dots, 0)^T$ . Kako god, ako je vreme preostalo do izumiranja dovoljno dugo, ovaj proces dostiže kvazistacionarnu raspodelu verovatnoća, raspodelu zasnovanu na neizumiranju. Za veliko  $K$  i  $N$ , vidimo na slici 1.3.3 da je sredina ove kvazistacionarne raspodele blizu  $K$ .



*Slika 1.3.3 Raspodela verovatnoće za stohastički proces rasta u slučaju (a) i (b), kada je  $r=0.015$ ,  $K=10$ ,  $N=20$  i  $X_0 = 1$ . Preuzeto iz Linda J.S.Allen, *An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology*, Second Edition-Shapman and Hall*

Za generisanje raspodele verovatnoće ovog procesa postoji i kod programskog paketa MATLAB, koji navodimo u dodatku na kraju rada (prilog 1).

## **1.4 Kvazistacionarna raspodela verovatnoća**

Kada je očekivano vreme do apsorpcije veliko, razumljivo je što ispitujemo dinamiku procesa koji se odvija pre apsorpcije. Neka  $\{X_n\}_{n=0}^{\infty}$  predstavlja proces rađanja i umiranja, kojim smo se bavili u prethodnom delu rada, sa verovatnoćom  $p_i(n) = P\{X_n = i\}$ ,  $i = 0, 1, 2, \dots, N$ .

Definišemo uslovnu verovatnoću,

$$q_i(n) = P\{X_n = i | X_j \neq 0, j = 0, 1, 2, \dots, N\}$$

$$= \frac{p_i(n)}{1-p_0(n)}, \text{ za } i=1, 2, \dots, N.$$

Raspodela  $q(n) = (q_1(n), \dots, q_N(n))^{tr}$ , gde smo sa  $tr$  označili operaciju transponovanja, definiše se kao raspodela verovatnoća upravo zbog sledećeg:

$$\sum_{i=1}^N q_i(n) = \frac{\sum_{i=1}^N p_i(n)}{1-p_0(n)} = \frac{1-p_0(n)}{1-p_0(n)} = 1.$$

Verovatnoća  $q_i(n)$  je uslovljena brojem stanovnika i u trenutku  $n$  ne dostiže nulu (uslovno neizumiranje). Dalje, neka nam je data  $\{Q_n\}_{n=0}^\infty$ , gde je  $Q_n$  slučajna promenljiva za veličinu populacije u trenutku  $n$ , uslov za neizumiranje,  $q_i(n) = P\{Q_n = i\}$ . Stacionarna raspodela verovatnoće za ovaj proces se označava sa  $q^*$ ;  $q^*$  dakle, predstavlja kvazistacionarnu raspodelu verovatnoće, ili se naziva još i kvaziekvilibrijum raspodele verovatnoće.

Jednačine koje dalje izvodimo za  $q_i(n)$  su zasnovane na onim jednačinama koje smo izvodili za  $p_i(n)$ . Takođe ćemo videti da  $q^*$  možemo izračunati isključivo indirektnom metodom.

Dakle, jednačine koje slede za  $q_i(n+1)$  izvedene su iz identiteta  $p(n+1) = Pp(n)$ , gde smo matricu prelaza  $P$  definisali ranije za proces rađanja i umiranja.

Iz definicije za  $q_i$ , imamo:

$$\begin{aligned} q_i(n+1) &= \frac{p_i(n+1)}{1-p_0(n+1)} \\ &= \left( \frac{p_i(n+1)}{1-p_0(n)} \right) \left( \frac{1-p_0(n)}{1-p_0(n+1)} \right) \\ &= \left( \frac{p_i(n+1)}{1-p_0(n)} \right) \left( \frac{1-p_0(n)}{1-p_0(n)-d_1p_1(n)} \right) \end{aligned}$$

ili

$$q_i(n+1)(1 - d_1 q_1(n)) = \left( \frac{p_i(n+1)}{1-p_0(n)} \right).$$

Primenjujući identitet

$$p_i(n+1) = b_{i-1} p_{i-1}(n) + (1 - b_i - d_i) p_i(n) + d_{i+1} p_{i+1}(n),$$

dobijamo sledeće jednačine:

$$q_i(n+1)(1 - d_1 q_1(n)) = b_{i-1} q_{i-1}(n) + (1 - b_i - d_i) q_i(n) + d_{i+1} q_{i+1}(n) \quad (1.4.1)$$

za  $i=1,2,\dots,N$ ,  $b_0 = 0$ , i  $q_i(n) = 0$  za  $i \notin \{1,2,\dots,N\}$ .

Diferencijalna jednačina za  $q_i$  je slična diferencijalnoj jednačini za  $p_i$ , izuzev dodatnog faktora koji dobijamo množenjem sa  $q_i(n+1)$ . Analitičko rešenje za stacionarno rešenje  $q^*$  ne možemo dobiti direktno iz ovih jednačina, obzirom da koeficijent zavisi od  $n$ , ali ga možemo dobiti numeričkim putem iterativnom metodom.

Da bismo aproksimirali kvazistacionarnu raspodelu verovatnoća  $q^*$  procesa  $\{Q_n\}_{n=0}^\infty$ , prepostavimo da je  $d_1 = 0$ . Ekvivalentno tome, kada se veličina broja stanovnika smanji na jedinicu, verovatnoća umiranja jednaka je nuli. Ako je pak, tokom dugog vremenskog perioda, verovatnoća da proces ostane u stanju jedan veoma mala, onda je ovo razumna prepostavka.

Uzimajući je u obzir, jednačina (1.4.1) postaje:

$$\tilde{q}_i(n+1) = b_{i-1}\tilde{q}_{i-1}(n) + (1 - b_i - d_i)\tilde{q}_i(n) + d_{i+1}\tilde{q}_{i+1}(n) ,$$

gde za  $i = 1, \dots, N-1$  važi:

$$\tilde{q}_1(n+1) = (1 - b_1)\tilde{q}_1(n) + d_2\tilde{q}_2(n),$$

kao i

$$\tilde{q}_N(n+1) = b_{N-1}\tilde{q}_{N-1}(n) + (1 - d_N)\tilde{q}_N(n).$$

Nova matrica prelaza odgovarajuće aproksimacije je:

$$\tilde{P} = \begin{bmatrix} 1 - b_1 & d_2 & \dots & 0 & 0 \\ b_1 & 1 - (b_2 + d_2) & \dots & 0 & 0 \\ 0 & b_2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 1 - (b_{N-1} + d_{N-1}) & d_N \\ 0 & 0 & \dots & b_{N-1} & 1 - d_N \end{bmatrix}$$

gde je  $\tilde{P}$  podmatrica matrice  $P$ , kojoj smo obrisali prvu kolonu i prvi red i stavili da je  $d_1 = 0$ .

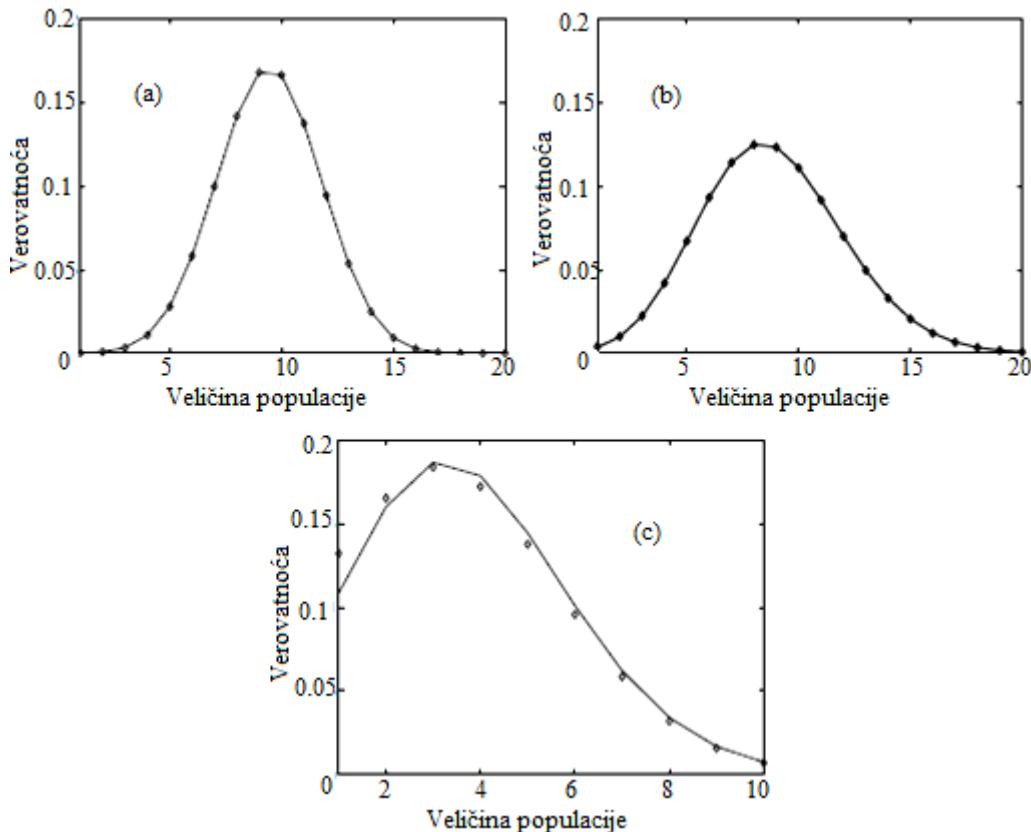
Proces  $\{Q_n\}_{n=0}^{\infty}$ , gde je  $\tilde{q}(n+1) = \tilde{P}\tilde{q}(n)$ , jeste ergodičan i ima jedinstvenu stacionarnu raspodelu verovatnoće  $\tilde{q}^*$ ,  $\tilde{P}\tilde{q}^* = \tilde{q}^*$ , gde je  $\tilde{q}^* = (\tilde{q}_1^*(n), \dots, \tilde{q}_N^*(n))^{tr}$ , definisanu kao:

$$\tilde{q}_{i+1}^*(n) = \frac{b_i \cdots b_1}{d_{i+1} \cdots d_2} \tilde{q}_1^*, \quad i \quad \sum_{i=1}^N \tilde{q}_i^* = 1. \quad (1.4.2)$$

**Primer 1.4.1** Aproksimacija kvazistacionarne raspodele verovatnoće  $\tilde{q}^*$  je upoređena sa kvazistacionarnom raspodelom verovatnoće  $q^*$  kada je  $r=0.015$ , kapacitet nosivosti  $K=10$ , i veličina populacije  $N=20$ , u slučajevima (a) i (b) na slici 1.4.1. Kvazistacionarna raspodela  $q^*$  je dobijena iterativnom metodom primenom jednačine (1.4.1). Obe raspodele imaju dobro slaganje sa veličinom populacije  $N=20$ , ali kada je  $N=10$  i  $K=5$  onda se ove dve raspodele razlikuju, i to naročito za vrednosti blizu nule (slika 1.4.1, (c)).

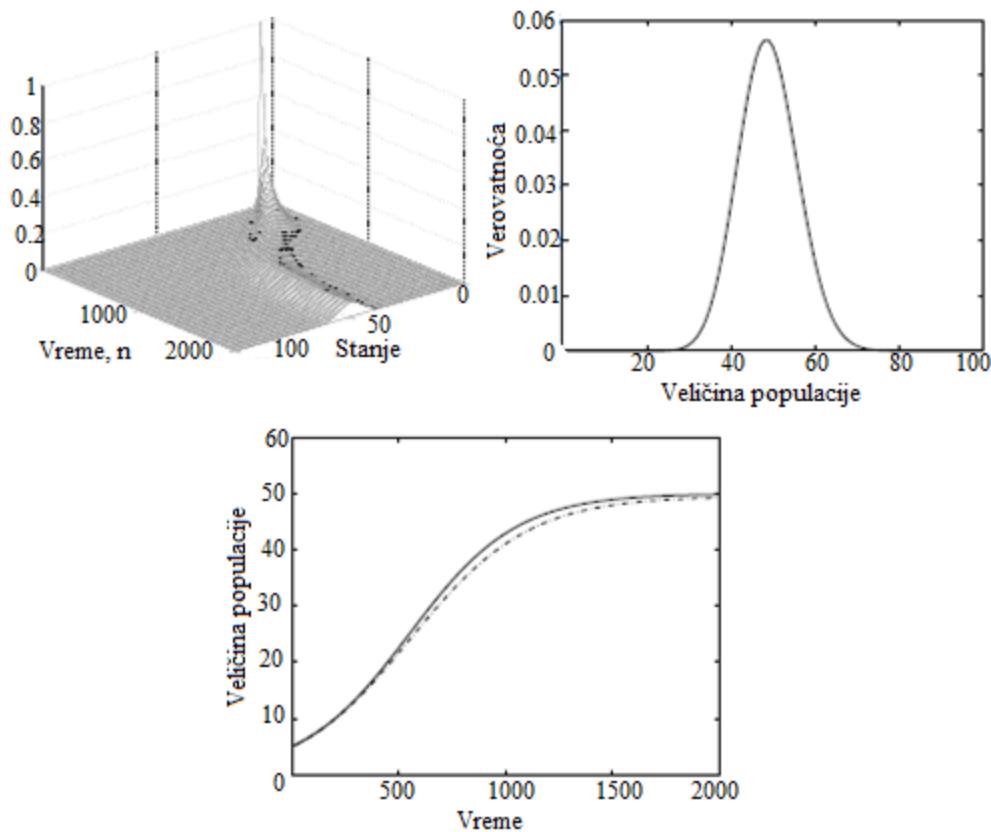
Sredine i standardne devijacije kvazistacionarne raspodele  $q^*$ , ilustrovane na slici 1.4.1 pod (a) i (b), jesu sledeće:

- (a)  $\mu_{q^*} = 9.435, \sigma_{q^*} = 2.309$
- (b)  $\mu_{q^*} = 8.848, \sigma_{q^*} = 3.171$



*Slika 1.4.1 Kvazistacionarna raspodela verovatnoće  $q^*$  (puna linija), i aproksimirana kvazistacionarna raspodela verovatnoće  $\tilde{q}^*$  (znak dijamanta), kada je  $r=0.015$ ,  $K=10$  i  $N=20$  u slučajevima (a) i (b). U (c) je  $r=0.015$ ,  $K=5$ ,  $N=10$ , gde je  $b_i = ri$ ,  $d_i = ri^2/K$ . Preuzeto iz Linda J.S.Allen, An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology, Second Edition-Shapman and Hall*

Neke od razlika između stohastičkog i determinističkog modela smo prikazali pomoću prethodnih primera. Procena očekivanog vremena preostalog do izumiranja populacije,  $\tau_k$ , kao i verovatnoća izumiranja populacije,  $\lim_{n \rightarrow \infty} p_0(n) = 1$ , su veoma važne u stohastičkoj teoriji, dok u determinističkoj praktično nemaju nikakvog udela. Za velike veličine populacije,  $K$  i za veliko  $N$ , kao i dovoljno velike početne uslove, deterministički model je u mnogo boljoj korelaciji sa stohastičkim modelom, nego kada su  $K$  i  $N$  mali. Ova priča je ilustrovana na slici 1.4.2.



Slika 1.4.2 Stohastička raspodela verovatnoća za  $n=0,\dots,2000$  i rešenje diferencijalne jednačine stohastičkog procesa rasta su upoređene za sledeće početne vrednosti i parametre:  $r=0.004$ ,  $\tilde{r} = 1$ ,  $\Delta t = 0.004$ ,

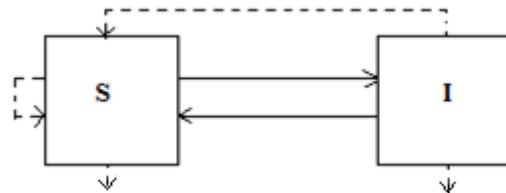
$K = 50$ ,  $N = 100$ ,  $y(0) = 5 = X_0$  (gornje dve figure). Takođe smo uporedili sredine ova dva modela (donja figura).

Preuzeto iz Linda J.S.Allen, *An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology*, Second Edition-Shapman and Hall

## 2. Formulacija SIS modela

Model kojim ćemo se baviti zove se stohastički SIS model u epidemiji. Naime, naziv SIS potiče od toga što podložne (osetljive) osobe (S) postaju zaražene ili inficirane (I), ali ne razviju imunitet nakon oporavka, već mogu odmah ponovo da se zaraze,  $S \rightarrow I \rightarrow S$ . Taj ‘pritajeni’ period nije uključen u model, stoga pojedinci koji se inficiraju su takođe zarazni, tj.oni mogu preneti infekciju drugima. Takođe prepostavljamo da nema vertikalnog prenosa bolesti, što zapravo znači da bolest nije preneta od majke na njeno nerođeno dete, odnosno da nema pojedinaca koji su rođeni zaraženi, novorođenčad pripadaju osetljivoj klasi.

Ukupna veličina populacije ostaje konstantna sve vreme, obzirom da je broj rođenih jednak broju umrlih,  $S+I=N$ . Dijagram na slici 2. ilustruje prelaze između dva stanja, S i I.



*Slika 2.* Dijagram koji ilustruje SIS model u epidemiji. Podložni pojedinac postaje inficiran sa verovatnoćom  $\beta I/N$  i inficirani pojedinac se oporavlja sa verovatnoćom  $\gamma$  (pune linije). Verovatnoće rađanja i umiranja su jednake  $b$  (isprekidane linije).

Neka je vremenski interval  $[n, n + 1]$  dovoljno mali, tako da se najviše jedan događaj u njemu desi. Dakle, ili podložan pojedinac postane inficiran, podložan pojedinac se rađa (odgovarajući pojedinac umire, podložan ili zaražen), ili se inficirana osoba oporavi. Podložan pojedinac postaje inficiran sa verovatnoćom  $\beta I/N$ .

Konstanta  $\beta$  je broj kontakata ostvarenih od strane jedne inficirane osobe (i podložne), koji rezultiraju infekcijom tokom vremenskog intervala  $[n, n + 1]$ . Samo  $\beta S/N$  ovih kontakata mogu rezultovati novom infekcijom, i ukupan broj novih infekcija čini čitavu klasu inficiranih individua predstavljenih odnosom  $\beta SI/N$ . Osetljive i inficirane osobe se rode ili umru sa verovatnoćom  $b$ , dok se inficirane osobe oporave sa verovatnoćom  $\gamma$ .

## 2.1 Deterministički model

Razmatramo dinamiku determinističkog SIS modela u epidemiji. Neka  $S_n$  i  $I_n$  označavaju broj osetljivih i podložnih pojedinaca, kao i broj inficiranih pojedinaca u trenutku  $n$ . Dinamika  $S_n$  i  $I_n$  tokom vremenskog intervala  $\Delta t$ , može da se modelira sistemom diferencijalnih jednačina:

$$S_{n+1} = S_n - \frac{\beta S_n I_n}{N} + I_n(b + \gamma) \quad (2.1.1)$$

$$I_{n+1} = \frac{\beta S_n I_n}{N} + I_n(1 - b - \gamma), \quad (2.1.2)$$

gde je  $n=0,1,2,\dots$ , zatim  $S_0 > 0$ ,  $I_0 > 0$ , i  $S_0 + I_0 = N$ .

Na primer, broj novih osetljivih pojedinaca u trenutku  $n+1$  jednak je onim pojedincima koji nisu postali inficirani,  $S_n[1 - \beta I_n/N]$ , plus inficirane osobe koje su se oporavile,  $\gamma I_n$ , plus novorođenčad iz klase inficiranih,  $bI_n$ . Broj novorođenčadi iz klase osetljivih jednak je broju podložnih pojedinaca koji umru,  $bS_n$ , zato što smo prepostavili da je ukupan broj stanovnika konstantan.

Parametri su pozitivni i ograničeni iznad jedinice,

$$0 < \beta \leq 1, \quad 0 < b + \gamma \leq 1.$$

Može se uočiti da je  $S_n + I_n = N$ . Dalje, dovoljno je razmatrati samo diferencijalnu jednačinu za  $I_n$ . Zamenjujući  $S_n$  sa  $N - I_n$ , dobijamo:

$$\begin{aligned} I_{n+1} &= I_n \left( \beta \frac{N - I_n}{N} + 1 - b - \gamma \right) \\ &= I_n \left( 1 + \beta - b - \gamma - \beta \frac{I_n}{N} \right) \end{aligned} \tag{2.1.3}$$

Zbog prepostavki koje smo uveli za parametre, kao i zbog početnih uslova, sledi da je  $0 \leq I_n \leq N$ , sve vreme. Postoje dva konstantna rešenja  $I_n = \bar{I}$  jednačine (2.1.3). Ova rešenja su poznata pod nazivom stabilna rešenja, ili ekvilibrijumi, gde je  $I_{n+1} = I_n = \bar{I}$ , i za nih je karakteristično da se ne menjaju sa vremenom.

Dakle, naši ekvilibrijumi su:

$$\bar{I} = 0 \quad \text{i} \quad \bar{I} = N \left( 1 - \frac{b+\gamma}{\beta} \right). \tag{2.1.4}$$

Može se pokazati za model (2.1.3) da njegova dinamika zavisi od parametra  $R_0$  koji ćemo sada definisati, poznat pod nazivom osnovni broj reprodukcije:

$$R_0 = \frac{\beta}{b+\gamma}. \tag{2.1.5}$$

Parametar  $R_0$  ima epidemiološko tumačenje. Naime, ako je cela populacija podložna i jedan zaraženi i zarazni pojedinac se uvede u stanovništvo, tada  $R_0$  predstavlja prosečan broj uspešnih kontakta ( $\beta$ ) tokom perioda infektivnosti ( $1/[\beta+\gamma]$ ) koji će rezultirati novim zaraznim pojedincem.

Ukoliko je  $R_0 > 1$  onda jedna zaražena osoba dovodi do više od jedne nove infekcije. Ako je pak  $R_0 < 1$ , onda jedna zaražena osoba dovodi do manje od jedne nove infekcije. Napomenimo i to da je drugi ekvilibrijum u (2.1.4) pozitivan samo ako je  $R_0 > 1$ . Može se pokazati da, ako je  $R_0 \leq 1$ , onda je  $\lim_{n \rightarrow \infty} I_n = 0$ , a ako je  $R_0 > 1$ , onda je  $\lim_{n \rightarrow \infty} I_n = N(1 - 1/R_0)$ , gde je granica za drugi ekvilibrijum data u (2.1.4). Magnituda od  $R_0$  određuje da li epidemija i dalje postoji u populaciji, tj. da li postaje endemska infekcija.

## 2.2 Stohastički model

Neka diskretna slučajna promenljiva  $I_n$  označava broj obolelih (inficiranih) i infektivnih u trenutku  $n$ . Prostor stanja slučajne promenljive  $I_n$  jeste skup  $\{0, 1, 2, \dots, N\}$ . Matrica prelaza  $P$  je definisana, izveli smo i izraz za očekivano trajanje epidemije  $\tau_k$ , kao i aproksimaciju za verovatnoću apsorpcije,  $a_k$  (verovatnoća da epidemija izumire), koja je data za veliku veličinu populacije  $N$ .

Prepostavimo da je interval  $\Delta t$  dovoljno mali, tako da tokom njegovog trajanja ( $\Delta t$  je vremenski interval  $[n, n + 1]$ ) postoji najviše jedna promena u slučajnoj promenljivoj  $I_n$ . Ako je  $I_n = i$ , onda  $I_{n+1}$  može da se promeni ili u  $i+1$  ili  $i-1$ , ili da ostane u istom stanju  $i$ .

Verovatnoće prelaza u jednom koraku su:

$$p_{i+1,i} = P\{I_{n+1} = i + 1 | I_n = i\} = \frac{\beta i(N - i)}{N} = \Pi_i$$

$$p_{i-1,i} = P\{I_{n+1} = i - 1 | I_n = i\} = (b + \gamma)i$$

$$\begin{aligned} p_{i,i} &= P\{I_{n+1} = i | I_n = i\} = 1 - \frac{\beta i(N - i)}{N} - (b + \gamma)i \\ &= 1 - \Pi_i - (b + \gamma)i \end{aligned}$$

za  $i=1,2,\dots,N-1$  i  $p_{ji} = 0$  ako je  $j \neq i - 1, i, i + 1$ . Takođe vidimo da je  $p_{00} = 1$ , odnosno da je nulto stanje apsorbujuće. Matrica prelaza  $P$  ima sledeći oblik:

$$\left[ \begin{array}{cccccc} 1 & (b + \gamma) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 - \Pi_1 - (b + \gamma) & 2(b + \gamma) & \dots & 0 \\ 0 & \Pi_1 & 1 - \Pi_2 - 2(b + \gamma) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & N(b + \gamma) \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 - N(b + \gamma) \end{array} \right],$$

gde je  $\max_i \{\Pi_i + (b + \gamma)i\} \leq 1$ .

Iz matrice prelaza možemo uočiti da postoje dve klase,  $\{0\}$  i  $\{1,2,\dots,N\}$ . Nulta klasa je apsorbujuća i preostala stanja su sva prelazna. Dakle,  $\lim_{n \rightarrow \infty} P^n p(0) = (1,0,\dots,0)^{tr}$ .

Na kraju se apsorpcija javlja u nultom stanju, gde nema inficiranih osoba. Ovaj model je sličan stohastičkom procesu rasta za  $R_0 > 1$ .

Neka je

$$b_i = \Pi_i = \beta i(1 - i/N) \text{ i } d_i = (b + \gamma)i .$$

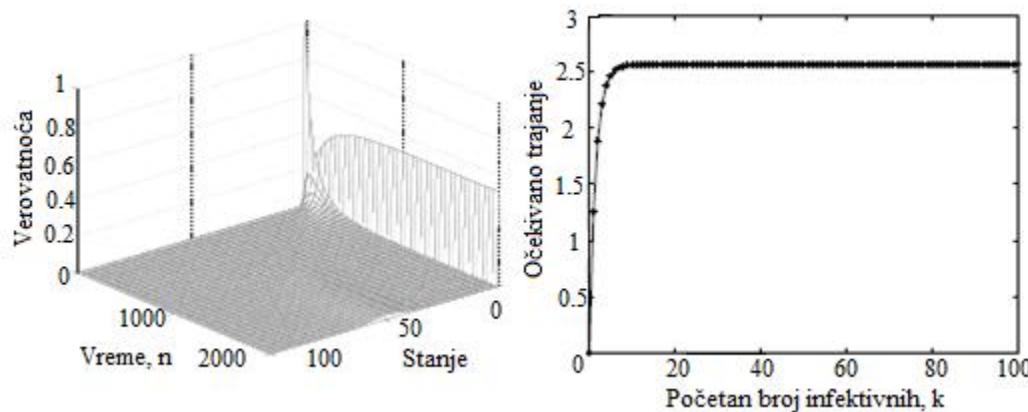
Tada je

$$b_i - d_i = i[\beta - (b + \gamma) - \beta i/N] = r\Delta t i[1 - i/K] ,$$

gde je  $r\Delta t = \beta - (b + \gamma) > 0$  i  $K = \frac{Nr}{\beta} = N(1 - 1/R_0)$ .

Vrednost koeficijenta nosivosti K predstavlja stabilni ekvilibrijum determinističkog modela, jednakost (2.1.4). Ako je  $R_0 \leq 1$ , onda važi  $b_i - d_i \leq 0$  i jedino u  $i=0$  su ove dve stope (nataliteta i mortaliteta) jednake. Matricu prelaza P možemo iskoristiti za izračunavanje raspodele verovatnoće  $p(n)$ , dok podmatricu koja odgovara prelaznim stanjima možemo iskoristiti za pronalaženje očekivanog trajanja epidemije,  $\tau^{tr} = \mathbf{1}^{tr} F$ , gde je F fundamentalna matrica, a sa  $^{tr}$  smo označili operaciju transponovanja.

**Primer 2.2.1** Prepostavimo da je veličina populacije  $N=100$ , kao i da su vrednosti parametara  $\beta=0.01$ ,  $b=0.0025=\gamma$ , i  $R_0 = 2$ . Slika 2.2.1 prikazuje grafik raspodele verovatnoće  $p(n)$  kada je  $I_0 = 1$ , kao i očekivano trajanje epidemije.



*Slika 2.2.1 Raspodela verovatnoće  $p(n)$  za  $n=0,1,\dots,2000$  kada je  $I_0 = 1$  i očekivano trajanje epidemije  $\tau_k$  predstavljeno kao funkcija početnog broja inficiranih pojedinaca,  $I_0 = k$ . Parametri za SIS model jesu  $\beta=0.01$ ,  $b=0.0025=\gamma$ , i  $R_0 = 2$ .*

*Preuzeto iz Linda J.S.Allen, An Introduction to Stochastic Processes with Application to Biology, Second Edition-Shapman and Hall*

Dakle, kao što je ilustrovano na slici 2.2.1, može proći mnogo vremena pre nego što se epidemija završi, posebno u slučaju velikog broja populacije  $N$ , kao i velikog početnog broja inficiranih pojedinaca,  $I_0 = k$ . U tom slučaju, umesto epidemije, bolest postaje endemska.

Ako je  $N$  dovoljno veliko i ako je  $k$  dovoljno malo, SIS model se može ponašati slično kao polubeskonačni model slučajnog hoda (Random Walk), bilo da postoji apsorpcija sa verovatnoćom  $a_k$ , ili da veličina epidemije postaje velika i ostaje velika dug period vremena (postaje endemska).

Verovatnoća apsorpcije  $a_k$  može se koristiti za izračunavanje verovatnoće da nema epidemije (kada vrednost  $p_0(n) \approx \text{konstanta}$ , prikazano na slici 2.2.1).

U sličaju kada je  $x=0$ , verovatnoća apsorpcije za model polubeskonačnog slučajnog hoda je data sa:

$$(q/p)^k, \text{ za } q < p \quad \text{ i } \quad 1, \text{ za } q \geq p,$$

gde je  $q$  verovatnoća prelaza u levo ( $[x, x - 1]$ ),  $p$  je verovatnoća prelaza u desno ( $[x, x + 1]$ ), i  $k$  je početna pozicija.

U SIS modelu, verovatnoća prelaza u levo je data sa  $(b + \gamma)k$ , a verovatnoća prelaza u desno je data sa  $\beta k(N - k)/N$ .

Za veliko  $N$ ,

$$\frac{q}{p} \approx \frac{b+\gamma}{\beta} = \frac{1}{R_0}.$$

Iz modela polubeskonačnog slučajnog hoda sledi da je verovatnoća da bolest ne postane utvrđena data početnom vrednošću  $k$  inficiranih pojedinaca, jednaka  $(q/p)^k \approx (1/R_0)^k$ .

Sumirajući sve, dobijamo:

$$p_0(n) \approx (1/R_0)^k, \text{ za } R_0 > 1 \quad \text{ i } \quad p_0(n) \approx 1, \text{ za } R_0 \leq 1.$$

Na slici 2.2.1 imamo da je  $I_0 = 1 = k$  i  $R_0 = 2$ , pa verovatnoća da bolest neće opstati je aproksimirana sa  $1/R_0 = 1/2$ . Takođe vidimo da  $p_0(n)$  raste brzo do  $1/2$  i ostaje aproksimirana konstantom. Porast  $p_0(n)$  nakon dostizanja  $1/2$  je veoma spor, a prosečan broj puta u prelazima (koracima) dok traje apsorpcija je reda  $10^{10}$  (slika 2.2.1). Ako izrazimo vreme u sekundama, onda bi srednje vreme za završetak

epidemije iznosilo oko 800 godina, primenjujući kvazistacionarnost kao razumnu aproksimaciju procesa.

Izvedimo jednačine za uslovnu raspodelu  $q(n)$ , na način koji primenjujemo u stohastičkom modelu.

Neka je

$$q_i(n+1) = \frac{p_i(n+1)}{1-p_0(n+1)}.$$

Odatle sledi:

$$q_i(n+1)(1 - (b + \gamma)q_1(n)) = \left(\frac{p_i(n+1)}{1-p_0(n)}\right).$$

Aproksimacija za stacionarnu raspodelu  $q(n)$  može se naći pod pretpostavkom da, kada je jedna osoba inficirana, ta osoba se ili ne oporavi ili ne porodi, odnosno nema reproduktivnu sposobnost.

Približna kvazistacionarna raspodela je izvedena u prethodnom poglavlju, međutim, o njoj nešto više malo kasnije.

### 3. Stohastička diferencijalna jednačina (SDJ) za SIS model

U predstojećem poglavlju definisaćemo stohastičke diferencijalne jednačine (SDJ) za SIS model, korak po korak, kako bismo čitaocu omogućili nesmetano praćenje toka sadržaja.

Koristimo sledeći zapis diferencijalne jednačine:

$$dI(t) = [\beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t)]dt \quad (3.1)$$

gde je  $\gamma$  stopa koja predstavlja broj osoba izlečenih nakon infekcije, a  $[t, t + dt]$  predstavlja mali vremenski interval. Koristili smo još i oznaku za izvod po vremenu,  $d \cdot$ , koja u ovom slučaju govori da želimo da posmatramo intenzivne promene koje nastaju u ovom intervalu i koje smo upravo opisali jednačinom (3.1).

Najpre razmotrimo koeficijent prenosa bolesti  $\beta$  u ovom determinističkom modelu. Definisaćemo ga kao stopu po kojoj svaki pojedinac ima potencijalnu mogućnost da kontaktom inficira drugog pojedinca i tako mu prenese bolest. Naravno, ako je drugi pojedinac podložan infekciji. Tako dolazimo do broja novih inficiranih osoba u ovom intervalu:

$$\beta S(t)I(t)dt,$$

a jedna zaražena individua  $\beta dt$  čini potencijalno zarazne kontakte međusobno sa drugim individuama. Ukoliko bismo pretpostavili da neki faktor životne sredine

deluje istovremeno na svakog pojedinca u populaciji, tada bismo promenljivu  $\beta$  zapisali kao slučajnu promenljivu  $\tilde{\beta}$ , pa bi broj inficiranih osoba postao:

$$\tilde{\beta}dt = \beta dt + \sigma dB(t),$$

gde je  $B(t)$  standardno Braunovo kretanje. Zamenjujući  $\beta dt$  u (3.1) sa

$$\tilde{\beta}dt = \beta dt + \sigma dB(t),$$

dobijamo:

$$dI(t) = S(t)I(t)(\beta dt + \sigma dB(t)) - (\mu + \gamma)I(t)dt \quad (3.2)$$

Znajući da važi  $S(t) + I(t) = N$ , dobijamo SDJ za  $I(t)$  u obliku:

$$dI(t) = I(t)([\beta N - \mu - \gamma - \beta I(t)]dt + \sigma(N - I(t))dB(t)) \quad (3.3)$$

Zbog narednog primera dokazaćemo sledeću teoremu.

**Teorema 3.1** Ako je

$$R_0^S := R_0^D - \frac{\sigma^2 N^2}{2(\mu+\gamma)} = \frac{\beta N}{\mu+\gamma} - \frac{\sigma^2 N^2}{2(\mu+\gamma)} < 1 \quad i \quad \sigma^2 \leq \frac{\beta}{N} \quad (3.4)$$

onda za svaku početnu vrednost  $I(0) = I_0 \in (0, N)$ , rešenje stohastičke diferencijalne jednačine SDJ (3.3) se ponaša kao

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(I(t)) \leq \beta N - \mu - \gamma - 0.5\sigma^2 N^2 < 0 \quad (3.5)$$

tj.  $I(t)$  eksponencijalno teži ka nuli, skoro sigurno. Drugim rečima, bolest izumire sa verovatnoćom jedan.

**Dokaz.** Pomoću Itove formule imamo da važi:

$$\log(I(t)) = \log(I_0) + \int_0^t f(I(s))ds + \int_0^t \sigma(N - I(s))dB(s), \quad (3.6)$$

gde je  $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  definisana kao:

$$f(x) = \beta N - \mu - \gamma - \beta x - 0.5\sigma^2(N - x)^2. \quad (3.7)$$

Međutim, pod uslovom (3.4) iz teoreme 3.1, imamo da je:

$$\begin{aligned} f(I(s)) &= \beta N - \mu - \gamma - 0.5\sigma^2N^2 - (\beta - \sigma^2N)I(s) - 0.5\sigma^2I^2(s) \\ &\leq \beta N - \mu - \gamma - 0.5\sigma^2N^2, \end{aligned}$$

za  $I(s) \in (0, N)$ . Dalje, iz (3.6) sledi:

$$\log(I(t)) \leq \log(I_0) + (\beta N - \mu - \gamma - 0.5\sigma^2N^2)t + \int_0^t \sigma(N - I(s))dB(s). \quad (3.8)$$

Ova nejednakost implicira:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(I(t)) \leq \beta N - \mu - \gamma - 0.5\sigma^2N^2 + \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \sigma(N - I(s))dB(s), \text{ s.s.} \quad (3.9)$$

Imamo da važi i:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t \sigma(N - I(s)) dB(s) = 0, \quad s.s.$$

stoga smo iz (3.9) dobili željeno tvrđenje (3.5). ■

**Primer 3.1** Prepostavićemo da je jedinica vremena jedan dan, da je veličina populacije izražena u jedinici jedan milion, ukoliko nije drugačije navedeno. Prepostavićemo sledeće parametre sistema:

$$\beta = 0.5, \quad N = 100, \quad \mu = 20, \quad \gamma = 25, \quad \sigma = 0.035$$

Tada SDJ za SIS model (3.3) postaje:

$$dI(t) = I(t)([5 - 0.5I(t)]dt + 0.035(100 - I(t))dB(t)). \quad (3.10)$$

Označavajući narednu razliku sa  $R_0^S$  i njenim izračunavanjem, dobijamo da je:

$$R_0^S = \frac{\beta N}{\mu + \gamma} - \frac{\sigma^2 N^2}{2(\mu + \gamma)} = \frac{50}{45} - \frac{12.25}{90} = 1.111 - 0.136 < 1,$$

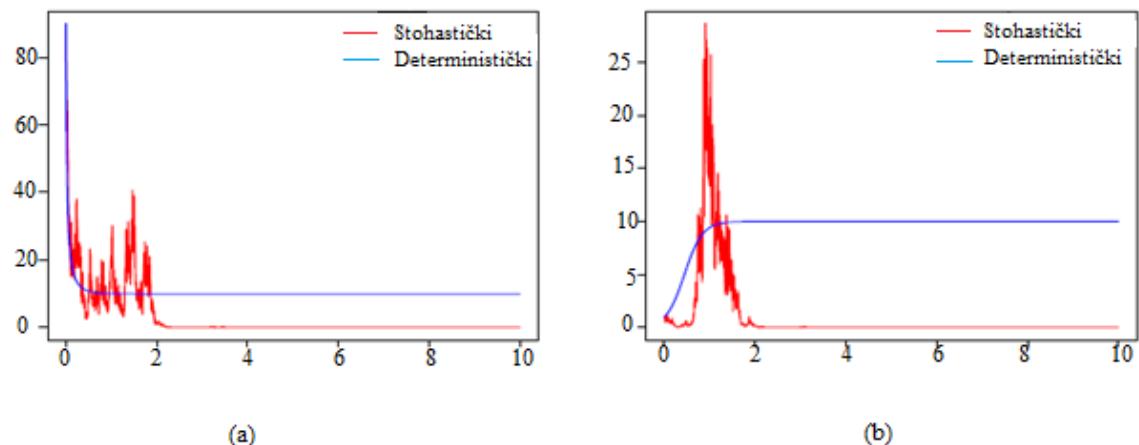
i da je  $\sigma^2 = 0.001225 \leq \frac{\beta}{N} = 0.005$ ,

Možemo zaključiti da, po malopre navedenoj teoremi 3.1, za svaku početnu vrednost  $I(0) = I_0 \in (0,100)$ , rešenje SDJ zadovoljava uslov:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log(I(t)) \leq -1.125, \text{ skoro sigurno.}$$

To bi zapravo značilo da broj inficiranih osoba  $I(t)$  eksponencijalno teži ka nuli sa verovatnoćom jedan (skoro siguran događaj).

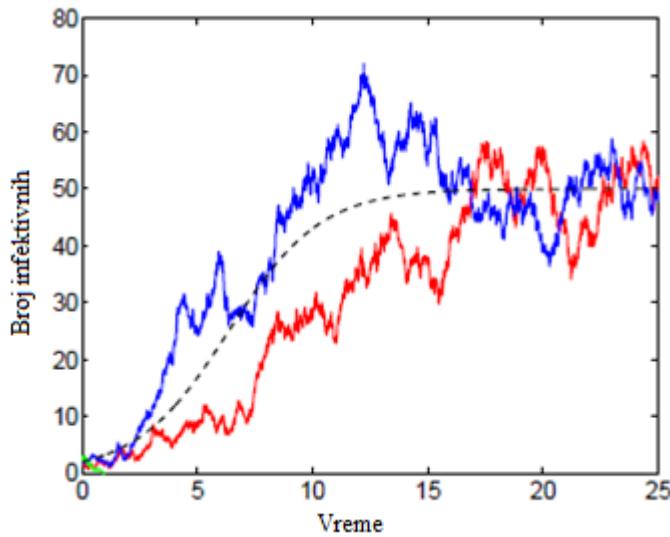
Kompjuterske simulacije na slici 3.1 dobijamo pomoću EM metoda (Euler-Maruyama). Podržavaju dobijene rezultate i veoma jasno ilustruju izumiranje bolesti.



*Slika 3.1 Kompjuterska simulacija putanje  $I(t)$  za SDJ SIS modela (2.6), kao i odgovarajućeg SIS modela, dobijena EM metodom sa veličinom koraka  $\Delta = 0.001$ , koristeći početne vrednosti: a)  $I(0)=90$ , i b)  $I(0)=1$ .*

*Preuzeto iz A.Gray, D.Greenhalgh, L.Hu, X.Mao, J.Pan A Stochastic Differential Equation SIS Epidemic Model, University of Strathclyde, Glasgow, Donghua University, Shanghai, China*

**Primer 3.2** Tri trajektorije za SDJ SIS modela prikazane su na slici 3.2. Prepostavili smo da je stopa nataliteta  $\lambda=0.25$ , zatim stopa inficiranih osoba koje su se izlečile  $\gamma=0.25$ ,  $\beta=1$  i veličina populacije  $N=100$ . Početni uslov jeste  $I(0)=2$ , kao i osnovni odnos reprodukcije  $R_0 = 2$ .



Slika 3.2 Trajektorije za SDJ SIS modela, sa gore navedenim parametrima.

Preuzeto iz Linda, J.S. Allen, An Introduction to Stochastic Epidemic Models, Texas Tech University, USA

Kod programskog paketa MATLAB koji generalizuje ove tri trajektorije se nalazi u dodatku na kraju rada (prilog 2).

## 4. Modeli u epidemiji sa promenljivom veličinom populacije

Prepostavimo da broj stanovnika  $N$  nije konstantan već se menja u skladu sa nekim zakonom o rastu stanovništva. Da bismo formulisali model u epidemiji, ova prepostavka mora biti dovedena u vezu sa stopom nataliteta i mortaliteta stanovništva koje zavise od veličine populacije  $N$ . Zbog jednostavnosti, prepostavimo da stopa nataliteta i mortaliteta imaju sledeći oblik:

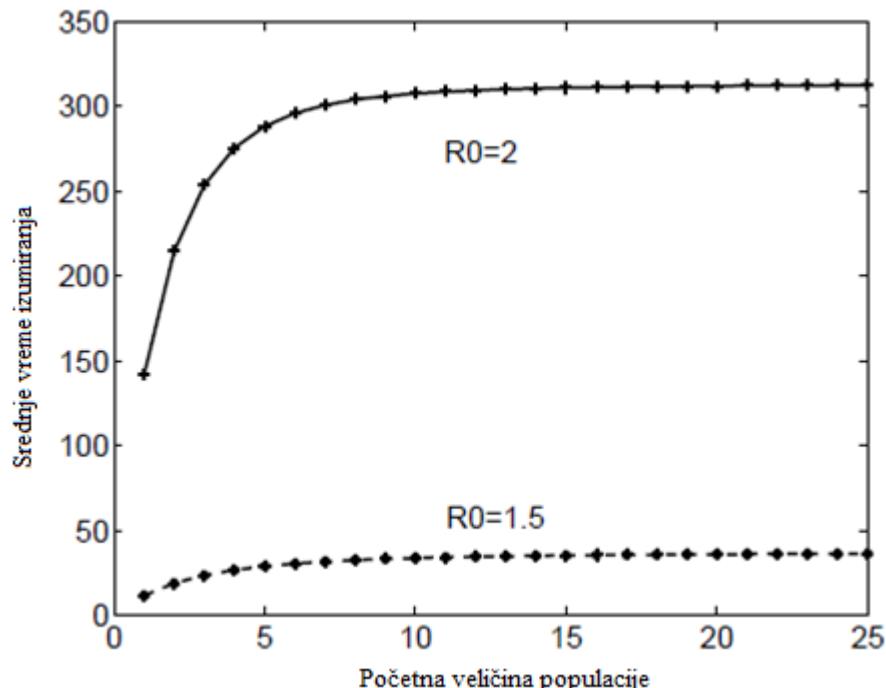
$$\lambda(N) = bN \quad \text{i} \quad \mu(N) = b \frac{N^2}{K},$$

gde je  $\lambda$  stopa nataliteta, a  $\mu$  stopa mortaliteta. Sad ukupna veličina populacije zadovoljava stohastičku diferencijalnu jednačinu:

$$\frac{dN}{dt} = \lambda(N) - \mu(N) = bN \left(1 - \frac{N}{K}\right),$$

gde je  $K > 0$  kapacitet nosivosti. Postoji mnogo funkcionalnih oblika u kojima možemo zapisati stope nataliteta i mortaliteta, a sam izbor bi trebao da zavisi od dinamike određene populacije koju modeliramo.

Na primer, kod životinjskih oboljenja i virusnih zaraza u populaciji glodara, prepostavljen je stohastički rast i onda izbor ove dve stope zavisi od toga da li su rađanja i umiranja zavisna od gustine populacije. Već kod ljudske populacije, prepostavka rasta se ne može uzeti u obzir kao realna.



Slika 4.1 Očekivano trajanje SIS epidemije sa veličinom populacije  $N=25$ ,  $R_0 = 1.5$  ( $b=1/3$ ,  $\gamma=1/3$  i  $\beta=1$ ), kao i  $R_0 = 2$  ( $b=1/4$ ,  $\gamma=1/4$  i  $\beta=1$ ).

Preuzeto iz Linda,J.S.Allen, *An Introduction to Stochastic Epidemic Models*, Texas Tech University, USA

Deterministički SIS model u epidemiji formulisan je za populaciju zadovoljavajući pritom navedenu diferencijalnu jednačinu.

Opet, zbog jednostavnosti, pretpostavićemo da nema smrti nastale prenosom bolesti, kao i da nema vertikalnog prenosa bolesti. Sva novorođenčad su osetljiva.

Uz ove pretpostavke, deterministički SIS model u epidemiji ima sledeći oblik:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \frac{S}{N}(\lambda(n) - \mu(N)) - \frac{\beta}{N}SI + (b + \gamma)I \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{I}{N}\mu(N) + \frac{\beta}{N}SI - \gamma I,\end{aligned}\tag{4.1}$$

gde su  $S(0)>0$  i  $I(0)>0$ .

Jednostavno se pokazuje da rešenje ovog sistema diferencijalnih jednačina zavisi od osnovne stope reprodukcije  $R_0 = \beta/(b + \gamma)$ .

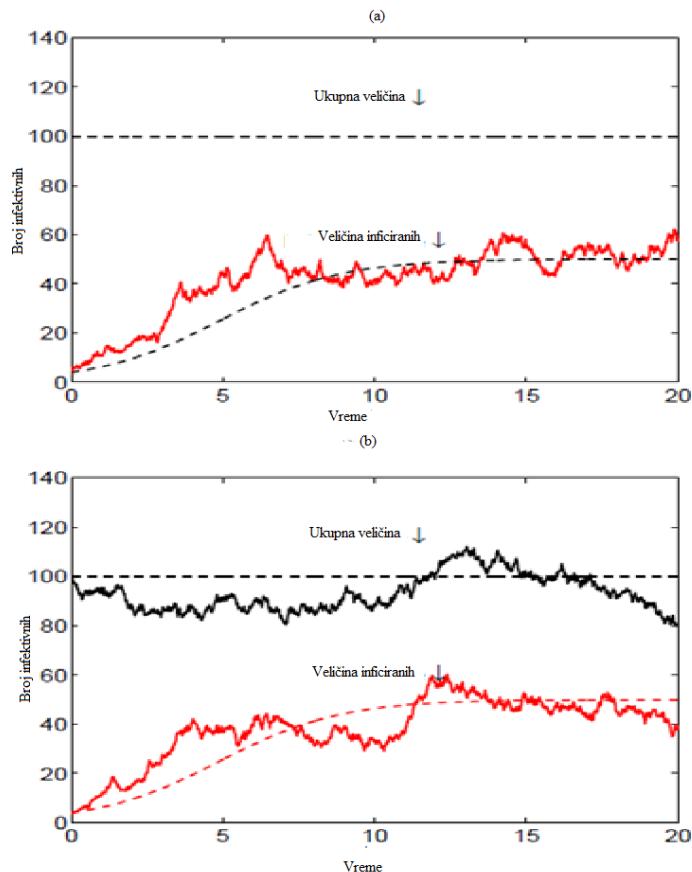
**Teorema 4.1** Neka su  $S(t)$  i  $I(t)$  rešenja modela (4.1).

- i) Ako je  $R_0 \leq 1$ , onda je  $\lim_{t \rightarrow \infty}(S(t), I(t)) = (K, 0)$ .
- ii) Ako je  $R_0 > 1$ , onda je  $\lim_{t \rightarrow \infty}(S(t), I(t)) = (K/R_0, K(1 - 1/R_0))$ .

Zbog toga što važi  $S(t)+I(t)=N(t)$ , ovaj proces je dvofaktorski.

Kao što smo mogli da pretpostavimo, promenljivost u samoj veličini populacije rezultuje porastom promenljivosti u broju inficiranih osoba. Kao na primer, neka je koeficijent prenosa bolesti  $\beta=1$ , stopa inficiranih koji su se izlečili  $\gamma=0.25=b$ , i koeficijent nosivosti  $K=100$ . Tada je osnovni koeficijent reprodukcije  $R_0 = 2$ .

Na slici 4.2 smo uporedili stohastičku diferencijalnu jednačinu SIS modela sa konstantnom veličinom populacije,  $N=100$ , sa stohastičkom diferencijalnom jednačinom za SIS model u epidemiji sa promenljivom veličinom populacije,  $N(t)$ . Jedna trajektorija je za SDJ model u epidemiji protiv navedenog determinističkog rešenja.



Slika 4.2 SDJ za SIS model u epidemiji (a) sa konstantnom veličinom populacije,  $N=100$ , i (b) sa promenljivom veličinom populacije,  $N(t)$ . Vrednosti parametara su  $\beta=1$ ,  $\gamma=0.25=b$ ,  $K=100$  i  $R_0 = 2$ .

*Preuzeto iz Linda, J.S. Allen, An Introduction to Stochastic Epidemic Models, Texas Tech University, USA*

## 5. Vreme preostalo do izumiranja (istrebljenja populacije)

Kao što smo već spomenuli, vreme do istrebljenja populacije jeste slučajna promenljiva koju označavamo sa  $\tau$ , i koja zavisi od početne raspodele. U slučaju kada je početna raspodela  $\mathbf{p}(0)$  jednaka kvazistacionarnoj raspodeli  $\mathbf{q}$ , tada ovu slučajnu promenljivu označavamo sa  $\tau_Q$ , a sa  $\tau_n$  kada je  $X(0)=n$ . Ukoliko dolazi do apsorpcije u trenutku  $t$ , onda je vreme preostalo do istrebljenja  $\tau$  najviše jednak  $t$ , dok je stanje procesa  $X(t)$  jednak nuli. Odavde zaključujemo da su događaji  $\{\tau \leq t\}$  i  $\{X(t) = 0\}$  ekvivalentni.

Izračunavanjem verovatnoća za ove događaje dobijamo:

$$P\{\tau \leq t\} = P\{X(t) = 0\} = p_0(t).$$

Najpre izučavamo  $\tau_Q$ . Možemo pokazati da raspodela procesa, koja za uslov ima neizumiranje, teži ka kvazistacionarnoj raspodeli sa porastom vremena. Ovo se odnosi i na proizvoljne početne raspodele koje su definisane na skupu prelaznih stanja. Ukoliko proces traje duže vremena, s tim da znamo da nije bilo apsorpcije, onda njegova raspodela zavisi od aproksimacija kvazistacionarne raspodele.

Dalje, izvodimo formulu za verovatnoću stanja  $\mathbf{p}$ :

$$\mathbf{p}'_{\mathbf{T}} = -d_1 q_1 \mathbf{p}_{\mathbf{T}}(t), \quad \mathbf{p}_{\mathbf{T}}(0) = q,$$

što u stvari znači da verovatnoća proizilazi iz svakog prelaznog stanja sa istom stopom.

Rešenje jednačine je dato u sledećem obliku:

$$\mathbf{p}_T(t) = q e^{-d_1 q_1 t}.$$

Iz ove jednačine možemo izračunati i  $p_0(t)$ , koje zadovoljava početni problem:

$$p'_0(t) = d_1 p_1(t)$$

$$p_0(0) = 0$$

čije je rešenje:

$$p_0(t) = 1 - e^{-d_1 q_1 t}.$$

Ova dva izraza u kombinaciji daju rešenje Kolmogorove jednačine. Možemo doći do jednostavnog rešenja, međutim ne i eksplisitnog, obzirom da nemamo nikakav eksplisitni izraz za verovatnoću  $q_1$ .

Iz kvazistacionarne raspodele možemo doći do zaključka da  $\tau_Q$  ima eksponencijalnu raspodelu sa očekivanjem:

$$E_{\tau_Q} = \frac{1}{d_1 q_1} ,$$

Stoga vidimo da je raspodela  $\tau_Q$  potpuno određena verovatnoćom  $q_1$ . Raspodela vremena do izumiranja  $\tau$  je, u odnosu na neku proizvoljnu početnu raspodelu, znatno

komplikovanija, a neki uvid u njeno ponašanje možemo utvrditi na osnovu očekivanja. Naime, to obrađuje proces rađanja i umiranja i ovo očekivanje se može eksplicitno odrediti kada je  $X(0)=n$ .

## **5.1 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja za SIS model**

Kao što smo ranije rekli, vreme preostalo do izumiranja, ili istrebljenja,  $\tau_Q$  iz kvazistacionarnosti procesa rađanja i umiranja sa konačnim prostorom i sa apsorbujućim stanjem u osnovi, ima eksponencijalnu raspodelu sa očekivanjem  $E_{\tau_1} = 1/(d_1 q_1)$ .

Takođe smo rekli da je preostalo vreme do izumiranja iz stanja 1 jednako sa  $E_{\tau_1} = 1/(d_1 p_1^{(0)})$ . Aproksimacije ovih očekivanja za SIS model se jednostavno određuju.

Preostalo vreme do izumiranja za n stanja možemo izraziti na sledeći način:

$$E_{\tau_n} = E_{\tau_1} S_n^{(0)}, \quad n = 1, 2, \dots, N \quad (5.1)$$

gde je  $S_n^{(0)}$  definisano sa  $S_n^{(l)} = \sum_{k=1}^n r_k^{(l)}$ ,  $l = 0, 1, n = 1, 2, \dots, N$ , za:

$$r_k^{(l)} = \frac{1 - \sum_{j=1}^{k-1} p_j^l}{\rho_k} \quad l = 0, 1, \quad k = 1, 2, \dots, N.$$

U ovom poglavlju ćemo predstaviti odvojeno aproksimacije za očekivanja  $E_{\tau_Q}$  i  $E_{\tau_1}$  u sve tri parametarske oblasti, dok ćemo aproksimaciju za  $E_{\tau_n}, n > 1$ , dati samo za parametarsku oblast u kojoj je  $R_0$  striktno iznad jedinice.

### **5.1.1 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja kada je $R_0$ striktno iznad jedinice**

Navodimo aproksimacije za kvazistacionarnost očekivanog vremena do izumiranja  $E_{\tau_Q}$ , kao i očekivanog vremena do izumiranja za n stanja  $E_{\tau_n}$ , u parametarskoj oblasti u kojoj je  $R_0 > 1$ . Aproksimacije za veličine n-tog reda su ograničene na n-vrednosti koje su manjeg reda od N. Takođe ćemo navesti pojednostavljene izraze za  $E_{\tau_n}$ , kada je n manjeg reda od  $\sqrt{N}$ , i poseban slučaj kada je n=1.

Navedene rezultate objedinjujemo u sledećoj teoremi.

**Teorema 5.1.1** *Očekivano preostalo vreme do izumiranja u SIS modelu, u slučaju kada je  $R_0 > 1$  i  $N \rightarrow \infty$ , se aproksimira na sledeći način, u slučajevima kada važi početna kvazistacionarnost ( $E_{\tau_Q}$ ) i kada za početnu vrednost imamo n inficiranih osoba ( $E_{\tau_n}$ ):*

$$E_{\tau_Q} = \frac{1}{dq_1} \sim \frac{\sqrt{2\pi}}{d} \frac{R_0}{(R_0-1)^2} \frac{\exp(\gamma_1 N)}{\sqrt{N}}, R_0 > 1, N \rightarrow \infty \quad (5.1.1)$$

$$E_{\tau_n} \sim \frac{\sqrt{2\pi}}{d} \frac{R_0}{(R_0-1)^2} \frac{\exp(\gamma_1 N)}{\sqrt{N}} \left(1 - \frac{\varphi(\beta_2)}{\varphi(\gamma_2(n))}\right), R_0 > 1, n = o(N), 1 \leq n, N \rightarrow \infty \quad (5.1.2)$$

$$E_{\tau_n} \sim \frac{\sqrt{2\pi}}{d} \frac{R_0}{(R_0-1)^2} \frac{\exp(\gamma_1 N)}{\sqrt{N}} \left(1 - \frac{1}{R_0^n}\right), R_0 > 1, n = o(\sqrt{N}), 1 \leq n, N \rightarrow \infty \quad (5.1.3)$$

$$E_{\tau_1} = \frac{1}{dp_1^{(0)}} \sim \frac{\sqrt{2\pi}}{\mu} \frac{1}{R_0-1} \frac{\exp(\gamma_1 N)}{\sqrt{N}}, R_0 > 1, N \rightarrow \infty. \quad (5.1.4)$$

**Dokaz.** U teoremi vidmo da izraz (5.1.1) pokazuje da aproksimacija za očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije iz kvazistacionarnosti eksponencijalno raste sa N kada je  $R_0 > 1$ , kako je  $\gamma_1 > 0$  za  $R_0 > 1$ . Takođe je značajno istaći da je vreme preostalo do izumiranja za stanje n,  $\tau_n$ , slučajna promenljiva čiji položaj

(lokacija) slabo meri očekivanje  $E_{\tau_n}$ , za male vrednosti n kada je  $R_0 > 1$ . Razlog za ovakvo ponašanje leži u činjenici da je njegova raspodela bimodalna. Zapravo,  $\tau_n$  se može za male vrednosti n posmatrati kao kombinacija dve slučajne promenljive sa izrazito različitim očekivanjima. U slučaju kada je n=1, proces će ili dostići apsorbujuće stanje 0 veoma brzo, sa verovatnoćom  $1/R_0$ , ili će sa komplementarnom verovatnoćom  $1 - 1/R_0$  dostići skup stanja gde kvazistacionarna raspodela opisuje svoje ponašanje i gde je očekivano vreme preostalo do izumiranja jednako  $\tau_Q$ .

Ignorišući vreme preostalo do izumiranja kada proces uzima prvi od ovih puteva, dolazimo do aproksimacije za  $E_{\tau_1}$  pomoću verovatnoće  $1 - 1/R_0$ , pomnožene sa očekivanim preostalim vremenom do izumiranja iz kvazistacionarnosti  $E_{\tau_Q}$ . Možemo lako uočiti da je odnos dve aproksimacije (5.1.1) i (5.1.4) dat sa  $E_{\tau_1}/E_{\tau_Q} \sim 1 - 1/R_0$ , što je isto kao i gore. Što se tiče aproksimacije date u (5.1.1), nju su izučavali i izveli Barbour i Andersson.

Rezultat koji je izveo Barbour pokazuje da, ako sa  $T_N$  označimo preostalo vreme do izumiranja, onda

$$\lim_{N \rightarrow \infty} P[k_N T_N \geq x] = \exp(-x), \quad (5.1.5)$$

gde je

$$k_N = \frac{(\bar{\alpha}_1 - \bar{\alpha}_2)^2}{\bar{\gamma}_1 + \bar{\gamma}_2} \sqrt{\left(\frac{\bar{\gamma}_1}{\bar{\alpha}_1} + \frac{\bar{\gamma}_2}{\bar{\alpha}_2}\right) \frac{N}{2\pi}} \cdot \left(\frac{\bar{\alpha}_1 \bar{\gamma}_2 + \bar{\alpha}_2 \bar{\gamma}_1}{\bar{\alpha}_1 (\bar{\gamma}_1 + \bar{\gamma}_2)}\right)^{N\bar{\alpha}_1/\bar{\gamma}_1} \left(\frac{\bar{\alpha}_1 \bar{\gamma}_2 + \bar{\alpha}_2 \bar{\gamma}_1}{\bar{\alpha}_2 (\bar{\gamma}_1 + \bar{\gamma}_2)}\right)^{N\bar{\alpha}_2/\bar{\gamma}_2}. \quad (5.1.6)$$

Parametri  $\bar{\alpha}_1, \bar{\alpha}_2, \bar{\gamma}_1$  i  $\bar{\gamma}_2$  su povezani sa stopama prelaza  $b_n$  i  $d_n$  na sledeći način:

$$b_n = \bar{\alpha}_1 n - \bar{\gamma}_1 \frac{n^2}{N}, \quad d_n = \bar{\alpha}_2 n + \bar{\gamma}_2 \frac{n^2}{N} \quad (5.1.7)$$

Sada možemo parametre koje je uveo Barbour izraziti preko naših:

$$\bar{\alpha}_1 = b, \quad \bar{\alpha}_2 = d, \quad \bar{\gamma}_1 = b, \quad \bar{\gamma}_2 = 0. \quad (5.1.8)$$

Zapravo, ovo nam samo govori da se Barbour više posvetio opštem Verhulstovom modelu, gde stopa infekcije  $b_n$  i stopa oporavka  $d_n$  pokazuju gustinu zavisnosti.

Prva tri faktora koja se pojavljuju sa desne strane (5.1.6) je lako oceniti za ove vrednosti Barbourovih parametara, dok za četvrti faktor moramo pronaći način da dođemo do njegove vrednosti, u slučaju kada  $\bar{\gamma}_2 \rightarrow 0$ . Direktnim ubacivanjem gore navedenih vrednosti parametara, osim  $\bar{\gamma}_2$ , dolazimo do zaključka da četvrti faktor možemo zapisati i na sledeći način:

$$\left[ \frac{I + \bar{\gamma}_2 / \mu}{I + \bar{\gamma}_2 / \lambda} \right]^{N\mu/\bar{\gamma}_2} \quad (5.1.9)$$

Granica za ovaj faktor, kada  $\bar{\gamma}_2 \rightarrow 0$ , jednaka je sa

$$\exp \left( N \left( 1 - \frac{\mu}{\lambda} \right) \right). \quad (5.1.10)$$

Izraz za  $k_N$  možemo zapisati na još jedan način:

$$k_N = \frac{(\lambda - \mu)^2}{\lambda} \sqrt{\frac{N}{2\pi}} \left( \frac{\mu}{\lambda} \right)^N \exp \left( N \left( 1 - \frac{\mu}{\lambda} \right) \right) = \mu \frac{(R_0 - I)^2}{R_0} \sqrt{\frac{N}{2\pi}} \left( \frac{1}{R_0} \right)^N \exp \left( N \left( 1 - \frac{I}{R_0} \right) \right) \quad (5.1.11)$$

Barbourov rezultat za konačno  $N$  i  $R_0 > 1$  jeste da je raspodela za vreme preostalo do izumiranja  $T_N$  za proizvoljnu početnu raspodelu približna eksponencijalnoj, sa očekivanom vrednosti  $1/k_N$ . Ovo možemo uporediti sa našim rezultatom koji kaže da, ako je početna raspodela jednaka kvazistacionarnoj, onda je raspodela za  $\tau_Q$  baš eksponencijalna, sa očekivanjem aproksimiranim sa (5.1.1).

Pomoću gore navedenog izraza za  $k_N$  možemo pokazati da je Barbourov izraz za  $1/k_N$  jednak sa našom aproksimacijom (5.1.1) za  $E_{\tau_Q}$ , koja ima prednost u ovom slučaju zbog boljeg razumevanja. Preostale aproksimacije se dokazuju analogno.

■

## **5.1.2 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja kada je $R_0$ striktno ispod jedinice**

**Teorema 5.1.2** *Očekivano preostalo vreme do izumiranja u SIS modelu, u slučaju kada je  $R_0 < 1$  i  $N \rightarrow \infty$ , se aproksimira na sledeći način, u slučajevima kada važi početna kvazistacionarnost ( $E_{\tau_Q}$ ) i kada za početnu vrednost imamo jednu inficiranu osobu ( $E_{\tau_1}$ ):*

$$E_{\tau_Q} = \frac{1}{\mu q_1} \sim \frac{1}{\mu} \frac{1}{1-R_0}, \quad R_0 < 1, \quad N \rightarrow \infty \quad (5.2.1)$$

$$E_{\tau_1} = \frac{1}{\mu p_1^{(0)}} \sim \frac{1}{\mu} \frac{\log(1/(1-R_0))}{R_0}, \quad R_0 < 1, \quad N \rightarrow \infty \quad (5.2.2)$$

Napominjemo da su ove aproksimacije za očekivano preostalo vreme do izumiranja populacije nezavisne od  $N$  u ovoj oblasti, dakle, kada je  $R_0 < 1$ , dok u prethodno obrađenoj oblasti (kada je  $R_0 > 1$ ) imamo da odgovarajuće aproksimacije rastu eksponencijalno sa  $N$ , kada je  $R_0 > 1$ .

### **5.1.3 Aproksimacija preostalog vremena do izumiranja u prelaznoj oblasti**

**Teorema 5.1.3** *Očekivano preostalo vreme do izumiranja u SIS modelu u prelaznoj oblasti se aproksimira na sledeći način, u slučajevima kada važi početna kvazistacionarnost ( $E_{\tau_Q}$ ) i kada za početnu vrednost imamo jednu inficiranu osobu ( $E_{\tau_1}$ ):*

$$E_{\tau_Q} = \frac{1}{\mu_1 q_1} \approx \frac{1}{\mu} \sqrt{N} H(\rho), \quad \rho = O(1), \quad N \rightarrow \infty \quad (5.3.1)$$

$$E_{\tau_1} = \frac{1}{\mu_1 p_1^{(0)}} \approx \frac{1}{\mu} \left( \frac{1}{2} \log N + H_0(\rho) \right), \quad \rho = O(1), \quad N \rightarrow \infty \quad (5.3.2)$$

Što se tiče prelazne oblasti, možemo istaći nekoliko činjenica. Kao prvo, očekivano vreme preostalo do izumiranja za  $n$  stanja,  $E_{\tau_n}$ , raste priličnom jačinom sa  $n$ . Razlog za ovu pojavu je zasnovan na našim rezultatima koji ukazuju da je  $E_{\tau_Q}$  reda  $\sqrt{N}$ , dok je  $E_{\tau_1}$  reda  $\log N$ . Samim tim, relacija  $E_{\tau_Q} = \sum_{n=1}^N q_n E_{\tau_n}$  implicira da postoji  $n$  vrednosti za koje je  $E_{\tau_n}$  barem reda  $\sqrt{N}$ , a to opet implicira da je odnos  $E_{\tau_n}/E_{\tau_1}$  barem reda  $\sqrt{N}/\log N$  za ove vrednosti  $n$ . Odnos  $E_{\tau_Q}/E_{\tau_1}$  će, na osnovu heurističkog zaključivanja, u sve tri parametarske oblasti biti veći od jedinice. On će biti ograničen kada  $N \rightarrow \infty$  u dve parametarske oblasti, kada je  $R_0 > 1$  i kada je  $R_0 < 1$ , dok u prelaznoj oblasti raste zajedno sa  $N$ .

Dakle, ovaj odnos ima maksimum kao funkcija po  $\rho$ , za neke konačne vrednosti  $\rho$  za fiksirano  $N$ , i ovakvo ponašanje je dosledno sa zaključkom do kog smo došli, a to je da ovaj odnos jeste rastuća funkcija po  $R_0$  za  $R_0 > 1$ , opet za fiksirano  $N$ .

### 6. Primena stohastičkih modela u epidemiološkom izučavanju zaraznih bolesti i sprovodenju masovne imunizacije

Imunizacija u zajednici je danas primarni metod za smanjenje smrtnosti. Najčešće je povezana sa dečijim virusnim i bakterijskim infekcijama. Ovakvi incidenti se smanjuju vakcinacijom protiv infekcija kao što su difterija i boginje, koje se javljaju kao problem u mnogim velikim zemljama.

Iznenađujuće je koliko vakcinacija utiče na učestalost i raspodelu (npr, među starosnim grupama) infekcije u siromašnoj zajednici među medicinskim i javnim zdravstvenim osobljem. Očekivanja da će vakcinacija polovine neke zajednice dovesti do smanjenja polovine istih u indikaciji infekcije jeste jedan od primera pogrešnog tumačenja i razumevanja osnovnih epidemioloških principa. Zapravo, ponašanje inficiranog pojedinca je uvek nelinearno na nivou populacije, i kao takvo, uticaj modela u kreiranju masovne imunizacije možda nije intuitivno očigledno i lako za predvideti. Efekti umnogome zavise od ponašanja svakog inficiranog pojedinca, koje se naravno razlikuje i svakako zavisi i od socijalnog i demografskog sastava zajednice.

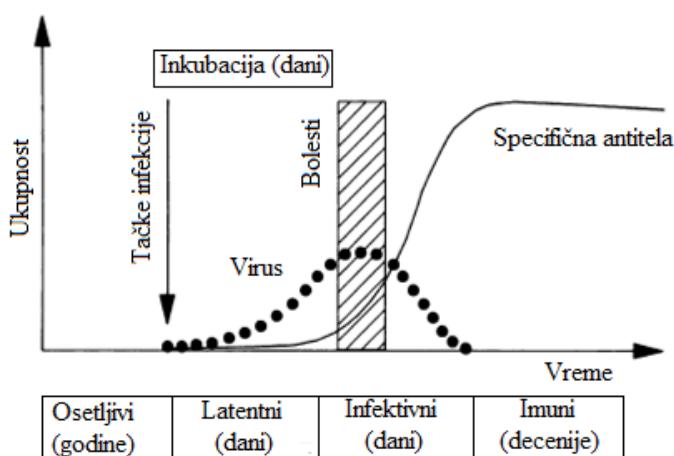
Obzirom na složenost veze između ljudskog ‘domaćina’ i parazita (izvor zaraze i bolesti), razmatramo da li je moguće primenom stohastičkih modela napraviti racionalne odluke o optimalnoj strategiji kreiranja masovne imunizacije za određeni izvor zaraze i bolesti u određenoj zemlji, zajednici ili populaciji uopšte.

Ovo poglavlje će se, za razliku od prethodnih, osloniti na medicinske i epidemiološke podatke, kao i praktične primene naših modela.

Naime, veliki deo teorija koje su se do danas razvile opisuju direktni prenos virusne i bakterijske infekcije koje indukuju dugotrajan imunitet reinfekcija (često se prepostavlja doživotan) kod onih koji se oporave, i imaju relativno kratko trajanje (u pitanju su dani ili nedelje od infekcije do oporavka) u odnosu na očekivanu dužinu ljudskog života (mnogo decenija). Veoma je važno imati, pre svega, kvantitativne

informacije o latentnom i infektivnom periodu infekcije, a za neke slučajeve i period inkubacije bolesti.

Na slici 6.1 je prikazan upravo **latentni period**, definisan kao prosečan period od momenta infekcije do momenta u kom pojedinac postaje sposoban za prenošenje bolesti drugima, **zarazni period** kao prosečan period u kojem je pojedinac sposoban da prenese drugima infekciju, i **period inkubacije** kao prosečan period od infekcije do pojave simptoma bolesti. Svi ovi periodi su promenljivi, ali su često izraženi kao prosek pod pretpostavkom kratkog trajanja u odnosu na očekivani ljudski vek i prosečnu ljudsku strasost u kojoj pojedinci zadobiju infekcije.



Slika 6.1 Šematski prikaz tipičnog vremenskog trajanja akutnog virusa ili bakterijske infekcije kroz infektivne periode. Vidimo da postoji prosečno zadržavanje u infektivnom i latentnom periodu, stoga zaključujemo da su ta dva stanja prelazna u odnosu na period osetljivosti i imunizacije.

Imajući u vidu ove zahteve jasno nam je zašto je toliko matematičke literature usmereno upravo na dečija oboljenja i infekcije koje se javljaju u zajednici, kao što su male beginje, zauske, veliki kašalj i difterija. Nažalost, za mnoge od njih matematički modeli ne daju rešenje, upravo zbog toga što postoje neadekvatne stope prenosa među zaraznim pojedincima. Genetička promenljivost koja generiše različite vrste bakterija i virusa umnogome otežava proces izgradnje modela, i stoga je najviše

pažnje usmereno na infektivne agense poput malih boginja koje su antigenski stabilne u odnosu na grip, na primer.

Ključnu ulogu u ovom epidemiološkom istraživanju u vezi virusne i bakterijske infekcije ima zaraženi pojedinac (domaćin). Značajnu ulogu u slučaju infekcija koje indukuju trajni imunitet kod onih koji su se oporavili, ima i pojedinac sa antitelima. Ove osobe se označavaju kao osobe koje imaju infekciju, ili su je imale u nekom trenutku u prošlosti. Za većinu zajedno prenetih virusnih infekcija, od životnog značaja za pojedinca jeste da nastavi da proizvodi neophodna antitela, u protivnom ostaju podložni ponovnoj infekciji.

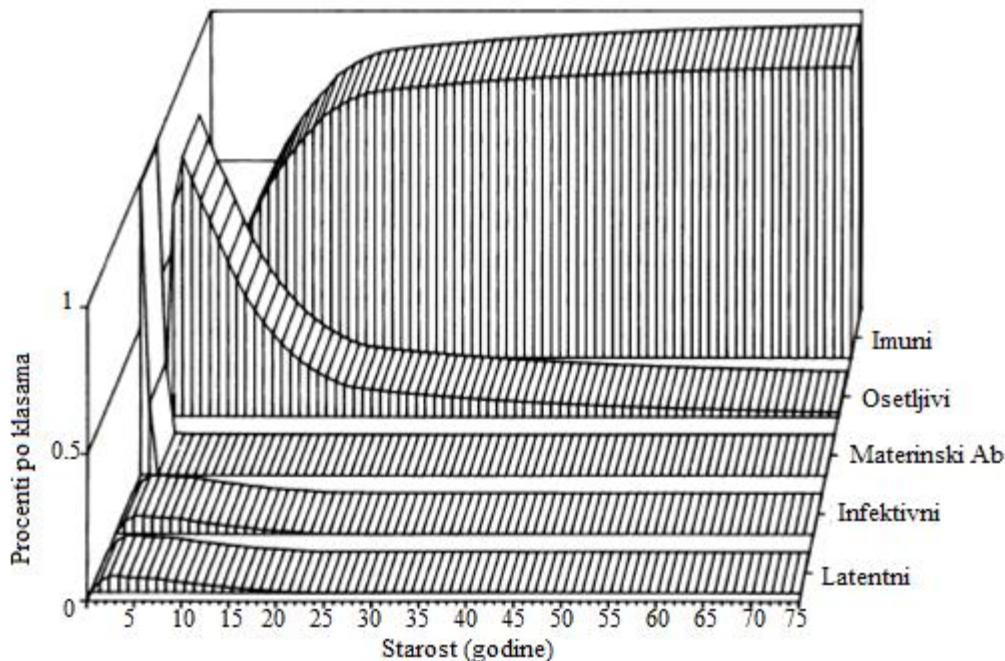
Uz ove dve jedinice, ili uloge koje smo malopre opisali, pojedinci u populaciji se mogu klasifikovati i podeliti prema njihovom trenutnom ili prethodnom statusu u pogledu infekcije. U praksi bismo ih mogli još podeliti prema starosti, polu, ili prostornoj lokaciji. Međutim, najpoželjnija podela jeste:

- (i) Pojedinci koji su zaštićeni od infekcije maternalnom proizvodnjom antitela (zaštita kod odojčadi je obično kraća, do 6 meseci),
- (ii) Pojedinci podložni infekciji,
- (iii) Inficirani, ali još uvek nisu zarazni (latentni period),
- (iv) Infektivni prema drugima, odnosno prenose infekciju, i
- (v) Pojedinci koji su se oporavili, ali nisu imuni na ponovnu infekciju (SIS model, ukoliko bismo razmatrali imunost, bavili bismo se SIR modelom).

Kako vreme odmiče, tako i pojedinci prelaze iz jedne klase ili infekcije u drugu. Matematički (stohastički) modeli pokušavaju upravo taj prelazak pojedinca između različitih infektivnih statusa unutar populacije da iskoriste.

Broj pojedinaca u jednoj klasi u jednom trenutku zavisi od prosečne dužine boravka u tom prostoru. Kraći period boravka indukuje manji deo ukupne populacije u toj infektivnoj klasi. Tako, na primer, u slučaju boginja, čiji je prosečni period zaraze oko 7 dana, prosečna starost pri prvoj izloženosti jeste oko 4-5 godina (u razvijenoj

zemlji pre masovne vakcinacije), i imunitet je doživotan (mislimo na očekivani ljudski vek od 75 godina). Očekivali bismo veoma mali procenat populacije sa trenutnom infekcijom, veći procenat populacije osjetljive na infekciju, i veoma veliki procenat (ogromna većina) koji su se oporavili i postali imuni na ponovnu infekciju (šematski prikaz, slika 6.2). U ovom slučaju, broj onih koji su ostali imuni na ponovnu infekciju nema velikog uticaja.



Slika 6.2 Ekvilibrijum procenta populacije, stratifikovan spram starosti, u svakoj infektivnoj klasi za akutne infektivne bolesti (na osnovu podataka za rubelu u UK) u jednom trenutku. Procenat pojedinaca u latentnoj i infektivnoj klasi je skaliran faktorom 25 kako bi bio vidljiv.

Preuzeto iz *Special article, The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes, Epidem.Info (1988), Printed in Great Britain*

Dakle, modeli kojima smo se bavili u prethodnim poglavljima rada, najčešće se koriste u istraživanju bakterijske i virusne infekcije u detinjstvu, jednostavnim postavljanjem običnih diferencijalnih jednačina koje smo izvodili ranije,

$$dI(t) = [\beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t)]dt,$$

ili u nekim slučajevima se pojave i parcijalne diferencijalne jednačine (gde populaciju stratifikujemo po starosti ili prostornoj lokaciji), koje opisuju stope protoka između svih kategorija infekcije (na primer, osetljive, infektivne ili imune), kao i epidemiološke parametre koji određuju prenosivost infekcije određenog pojedinca i demografiju u ljudskoj zajednici (time se bavi proces rađanja i umiranja).

Ove jednačine jasno određuju i strukturu stanovništva i navedene stope su uključene, kao i svi udeli koje pružaju biološke i epidemiološke pretpostavke. Stoga definišu koji epidemiološki faktori i promenljive moraju da se mere ili prate, takođe usmeravaju i objašnjavaju numerička ili analitička istraživanja koja se bave pitanjima kako epidemiologija određene infekcije utiče na različite biološke i demografske pretpostavke.

Što se tiče samog prenošenja infekcije, navešćemo princip po kom je neto stopa novonastalih slučajeva infekcije proporcionalna gustini podložnih osoba (koristićemo oznaku X), puta gustina zaraznih osoba (Y), puta verovatnoća prenošenja od infektivne do osetljive osobe  $\beta$ , tj.

$$\beta XY.$$

Naša verovatnoća prenosa, koju smo ranije uveli, formirana je pomoću dve komponente, odnosno verovatnoće bliskog kontakta između dve osobe kod kojih se može javiti prenos infekcije, plus verovatnoća da će doći do prenosa iste kao rezultat tog kontakta (što umnogome može zavisiti kako od genetike, tako i od samog ‘domaćina’ infekcije). Neto stopa po kojoj se javljaju nove infekcije definiše učestalost infekcija (označićemo sa I, kao broj obolelih i inficiranih), koje možemo uočiti neposrednim posmatranjem, ali nam ona ne govori mnogo o gustini osetljivih (podložnih) ili zaraznih osoba, ili o verovatnoći prenošenja  $\beta$ . Dalje, osnovna stopa reprodukcije,  $R_0$ , ima veliki epidemiološki značaj. Ovde je predstavljena kao:

$$R_0 = \beta XD,$$

gde je  $X$  broj prisutnih osetljivih pojedinaca čiji je primarni slučaj ostvarivanje kontakta, a  $D$  dužina vremenskog intervala tokom kojeg se prenosi zaraza drugima. Slučaj kada je  $R_0 = 1$ , predstavlja granicu ispod koje je grupa pojedinaca iz druge kategorije nedovoljna da održi infekciju unutar ljudske zajednice. Za vrednosti  $R_0$  veće ili manje od jedinice, infekcija će opстати. Ovim pragom kontrolишemo problem putem masovne vakcinacije (kao što je bio slučaj sa boginjama u UK). Da bismo sprečili dalje širenje i prenošenje infekcije, kao i smanjili ponovno osetljive pojedince, neophodno je vakcinisati dovoljan broj podložnih i osetljivih pojedinaca, tako da u proseku svaki pojedinac iz prve kategorije proizvodi manje od jednog pojedinca iz druge kategorije. Osnovna stopa reprodukcije takođe određuje brzinu kojom raste broj pojedinaca koji su imali infekciju u nekom periodu, srazmerno sa porastom njihovih godina.

U populaciji u kojoj infekcija stabilno opstaje (i ponovo se javlja), tako da je stopa po kojoj nastaju novi slučajevi infekcije uravnotežena sa stopom oporavka od infekcije, efektivna reproduktivna stopa,  $R$ , ima jedinstvenu vrednost. Za mnoge uobičajene virusne i bakterijske infekcije, učestalost infekcija varira, stoga i ova reproduktivna stopa varira ispod i iznad svoje jedinstvene vrednosti. Međutim, u odsustvu intervencija (pomoću naših modela), tokom niza dugoročnih i kratkoročnih ciklusa, reproduktivna stopa  $R$  će dostizati svoju jedinstvenu vrednost. Ovu stopu pominjemo iz razloga što je ona usko povezana sa osnovnom stopom reprodukcije na sledeći način:

$$R = R_0 \bar{x},$$

gde je  $\bar{x}$  ravnotežni deo osetljivih u populaciji, ali u sledećem primeru daje podatke i o starosnoj strukturi populacije (na primer, ako je  $x_i$  procenat osetljivih u starosnoj strukturi  $i$ , i  $p_i$  procenat stanovništva u istoj starosnoj strukturi, onda je  $\bar{x} = \sum_{i=1}^n x_i p_i$  u populaciji sa n starosnih struktura).

Smanjivanje vrednosti  $R_0$  na vrednost manju od jedinstvene će biti neophodno, obzirom da će nam cilj biti iskorenjavanje infekcije putem masovne vakcinacije.

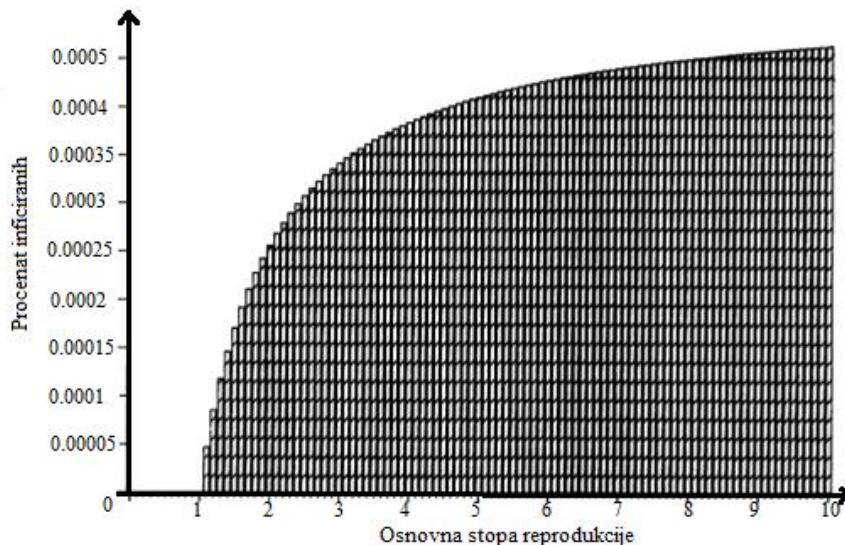
Ako imunizujemo procenat populacije ( $p$ ), onda je nova stopa reprodukcije:

$$R_0(1 - p).$$

Obzirom da ta veličina mora biti manja od jedinstvene kako bismo sprečili širenje infekcije među stanovništvom, uvodimo uslov za kritičan deo populacije koji se mora imunizovati da bi se odstranila infekcija ( $p_c$ ):

$$p_c > [1 - 1/R_0].$$

Još jedna epidemiološka osobina generisana uslovima da gustina osetljivih pojedinaca održi infekciju, tiče se odnosa između veličine osnovne stopе reprodukcije i ekvilibrijuma (ravnoteže) prevalencije infekcije. Na slici 6.3 je ilustrovan ovaj odnos kao nelinearan, kako teorija i predviđa. Naime, obeležena smanjenja endemske rasprostranjenosti ili učestalosti infekcije javljaju se kao potencijalno smanjenje prenosa infekcije u izvesnoj meri, koje prilazi pragu  $R_0 = 1$ . Praktična implikacija ovog zapažanja jeste da ne treba očekivati izričito pad učestalog pojavljivanja infekcije odmah nakon masovne vakcinacije. U praksi, nakon vakcinisanja dece, treba mnogo godina da protekne kako bi ta deca i njihovi organizmi stvorili imunitet, uz veliku verovatnoću da mnogi od njih to ne uspeju nakon prve vakcinacije.

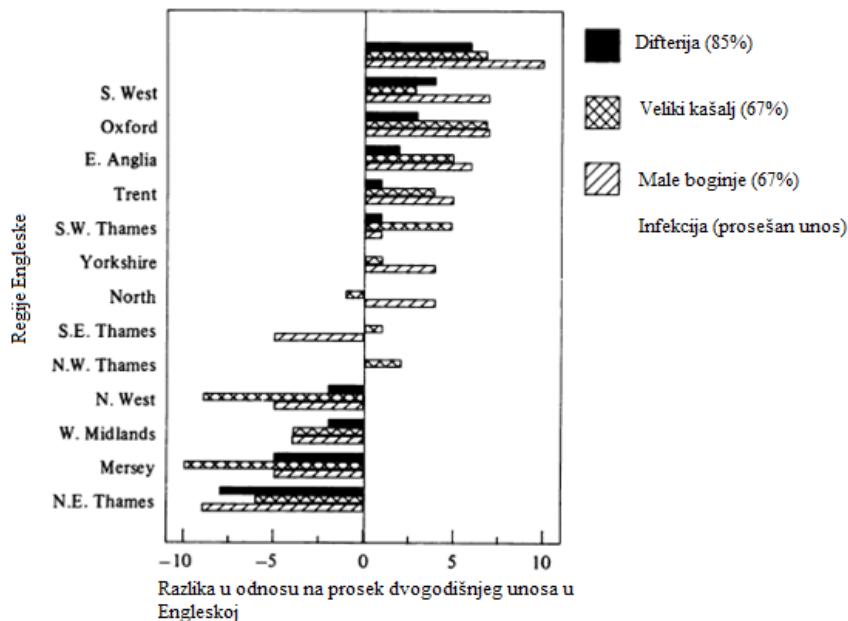


Slika 6.3 Predviđena ravnoteža procentualno izraženog broja zaraženih pojedinaca u populaciji kao funkcije osnovne stope reprodukcije  $R_0$ , inficiranog pojedinca. Napomena: (i) ovo je deo ukupne populacije, ideo zaraženih je veoma mali, za sve vrednosti  $R_0$ , (ii) najveće promene se javljaju odmah posle vrednosti  $R_0$  iznad jedinice.

Još jedna činjenica vezana za masovnu vakcinaciju kojoj mnogi pribegavaju, jeste značaj heterogenosti unutar populacije ‘domaćina’ infekcije (prostorno, povezano sa starenjem i genetski), kao i parazita (različite vrste isto inficiranih organizama sa različitom infektivnosti). Jedan primer se odnosi na prostornu raspodelu uzimanja vакcine. Nivoi pokrivenosti vакcine protiv rubeole i malih boginja u Velikoj Britaniji, na primer, veoma se razlikuju od regiona do regiona (slika 6.4). Da bi se efikasno smanjili i u što većoj meri blokirali prenosи infekcije širom zemlje, neophodno je osigurati ciljeve koji su prikazani u tabeli 6.1, dobijeni u svakoj oblasti Velike Britanije. U suprotnom, grupice infekcija sa lošom pokrivenošću vakcinacije (misli se na SIS model, ukoliko su izlečeni ostali podložni infekciji), će stalno pokretati manje epidemije u drugim oblastima.

## Primena nekih stohastičkih modela u epidemiologiji

---



*Slika 6.4* Vakcinacija protiv difterije, velikog kašlja i malih boginja. Regionalne varijacije su uzete za prosečne vrednosti u Engleskoj, 1986.godine.

Infekcija	Prosečna starost infekcije pre imunizacije (godine)	Period između epidemija (godine)	Obuhvat vakcinacijom za eliminaciju (%)	Osnovna stopa reproduktivnosti
Male boginje	4-5	2	90-95	16-21
Veliki kašalj	4-5	3-4	90-95	16-21
Zauške	6-7	3	85-90	11-14
Rubeola	9-10	4-5	80-85	7-9

*Tabela 6.1* Epidemiološki parametri za broj virusnih i bakterijskih infekcija u UK, zasnovani na navedenim istraživanjima sprovedena pomoću matematičkih modela.

Preuzeto iz Nokes D.J., Anderson R.M. *Mathematical model in disease study, Parasite Epidemiology Research Group, Department of Pure and Applied Biology, Imperial College, London*

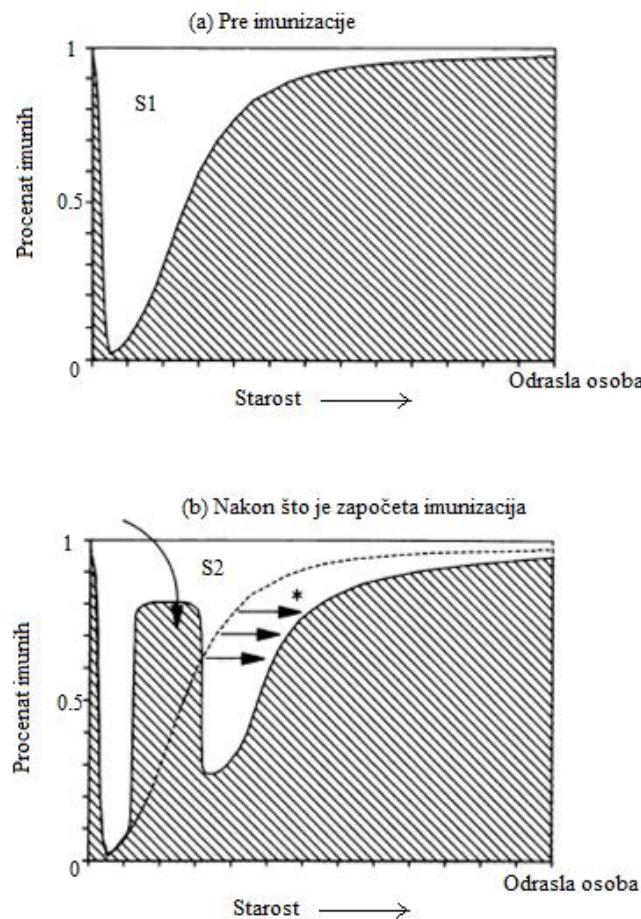
Drugi primer je vezan za varijacije u stopi prenosa infekcije izazvane starenjem. Prethodni argumenti zasnovani na principu masovne vakcinacije prepostavljaju homogeno mešanje domaćeg stanovništva, gde mešanje ne varira sa godinama. Kao posledica ove prepostavke, javlja se konstantna stopa prenosa infekcije u svim uzrastima. Međutim, u praksi to nije tako. Imamo različite stepene mešanja pojedinaca spram starosne dobi kojoj pripadaju. Na osnovu analiza i modela primenjenih u obradi ovih informacija dolazimo do zaključka da je stopa infekcije niža u mlađoj dobi stanovništva, viša kod stanovništva školskog uzrasta, a u odrasloj dobi ponovo je niska. Implikacije ove varijacije u stopi prenosa infekcije izazvane starenjem se realizuju kao rezultat porasta u starosnoj raspodeli. Kao posledica toga, teoretske studije i stohastički modeli koji razmatraju prirodu starosne raspodele predviđaju nešto niže stope za smanjenje i iskorenjavanje infekcije vakcinacijom, u odnosu na one koje su navedene u tabeli 6.1. Međutim, treba naglasiti da su vrednosti u tabeli 6.1 dobijene dobrom aproksimacijom kvazistacionarne raspodele, koja se bavi ispitivanjem dinamike procesa:

$$q_i(n+1)(1 - d_1 q_1(n)) = b_{i-1} q_{i-1}(n) + (1 - b_i - d_i) q_i(n) + d_{i+1} q_{i+1}(n)$$

Što se tiče starosne raspodele, zanimljiva je i sledeća priča. Nakon što je uvedena vakcinacija, smanjenje prenosa infekcije će rezultirati u ukupnom procentu stanovništva koje je ostalo podložno infekcijama i zapravo će ostati jednako, tj. aproksimirano sa onim delom stanovništva koje se nije podvrglo vakcinaciji. Šematski prikaz vidimo na slici 6.5. Pod uslovom da infekcija može endemski da se nastavi, tj. da se ne iskoreni (ako je nivo pokrivenosti manji nego što je potrebno za iskorenjavanje), ravnotežni procenat osetljivih pojedinaca u populaciji ostaće konstantan, bez obzira na nivo pokrivenosti koji je ispod kritične tačke za iskorenjavanje infekcije. Ilustracija ove priče prikazana je na slici 6.6, gde su uzdužne promene za starosni profil pozitivan na antitela za virus rubeole evidentirane i pre i tokom programa vakcinacije u Engleskoj. Vakcinacija, kao što smo rekli, ima mali uticaj na ukupan procenat stanovništva podložnog infekciji.

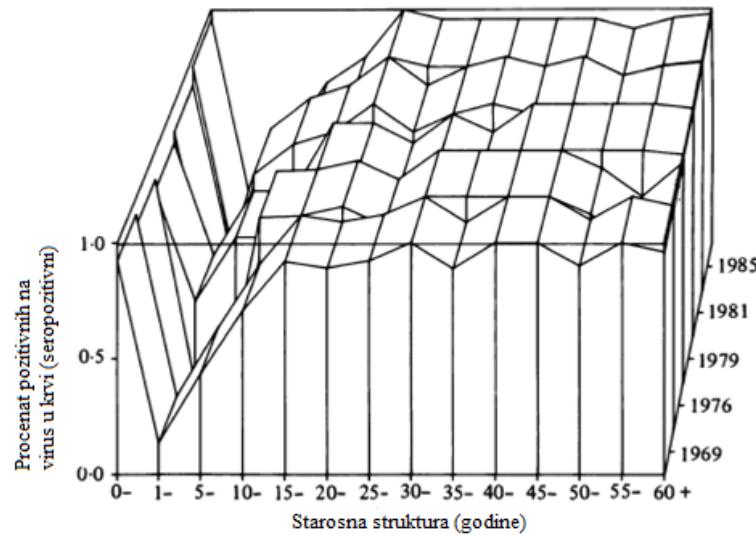
Nivo pokrivenosti menja jednostavno procenat osoba pozitivnih na antitela, koje su stekle imunitet ili prirodnim ili veštačkim putem. Kako nivo pokrivenosti prilazi kritičnoj tački, procenat osoba koje su imunitet stekle vakcinacijom prilazi jedinici.

Druga posledica smanjenje stope prenosa infekcije u ‘vakcinisanoj’ zajednici jeste da epidemija ima tendenciju da se produži, i ovaj slučaj je zapravo danas veoma rasprostranjen.



*Slika 6.5* Šematski prikaz predviđenih uticaja masovne imunizacije (protiv tipičnih dečijih virusnih i bakterijskih infekcija) starosne raspodele osetljivih osoba. Pre imunizacije (grafik (a)), postoji ‘dolina’ osetljivih (S1) u mlađoj starosnoj grupi. Pokušaj popunjavanja iste vakcinacijom (grafik (b)) utiče na smanjenje stope prenosa infekcije u populaciji, i na taj način smanjujemo verovatnoću zaraze nevakcinisanih osoba. Kao posledica javlja se pomak u starosnoj raspodeli osetljivih (strelice označene \*), u odnosu na one koje su prikazane isprekidanim linijom, tj. pre vakcinacije. Kao rezultat dobijamo da je broj ili procenat osetljivih posle imunizacije (S2) grubo nepromenjen u odnosu na broj osetljivih pre imunizacije (S1), dok je prosečna starost osetljivih povećana.

Preuzeto iz Nokes D.J., Anderson R.M. *Mathematical model in disease study, Parasite Epidemiology Research Group, Department of Pure and Applied Biology, Imperial College, London*



Slika 6.6 Poprečni presek profila zaraženih antitelima rubeole u Južnom Jorkširu, 1969-1985. Malu promenu možemo uočiti u starosnim profilima kada ih posmatramo uzdužno u periodu od pre vakcinacije 1969.godine kroz niz godina praćenih vakcinacijom (uzorci za svaku godinu su nezavisni).

Preuzeto iz Nokes D.J., Anderson R.M. *Mathematical model in disease study, Parasite Epidemiology Research Group, Department of Pure and Applied Biology, Imperial College, London*

Problemi u praksi se mogu javiti kao rezultat obe posledice. Naime, promene u starosnoj raspodeli osetljivih pojedinaca, kao i učestalost u javljanju infekcija, mogu uticati na učestalost pojavljivanja bolesti izazvanih infekcijom, ako postoji razlika u komplikacijama koje infekcije izazivaju kod starijih članova populacije u odnosu na mlađe. Dugi periodi među epidemijama mogu izazvati opadanje motivacije kod roditelja da vakcinišu svoju decu, posebno u slučajevima kada postoji znatno duži period između epidemija, kao i ako postoji neki mali rizik u vezi sa vakcinacijom. Na taj način se opet vraćamo na priču SIS modela, ostaje nam veći broj populacije nevakcinisan i kao takav, ponovo podložan infekciji.

Najnovija matematička istraživanja ovih problema, bazirana na unapređivanju stohastičkih modela o kojima smo diskutovali ranije, otkrila su da u slučaju malih boginja, zauški i rubeole, verovatnoća povećanja učestalosti oboljenja može biti minimizirana masovnom vakcinacijom imunizovanjem velikog broja dece, i to što je ranije moguće. Ova istraživanja, zasnovana na dostupnim epidemiološkim podacima, pokazuju da je za rubeolu i zauške cilj imunizovati barem 60% - 70% dece, i to do druge godine. Ako se vakcinacija izvrši u nešto kasnijem uzrastu, predviđa se povećana učestalost u javljanju komplikacija. Kao primer smo, dakle, uzeli rubeolu.

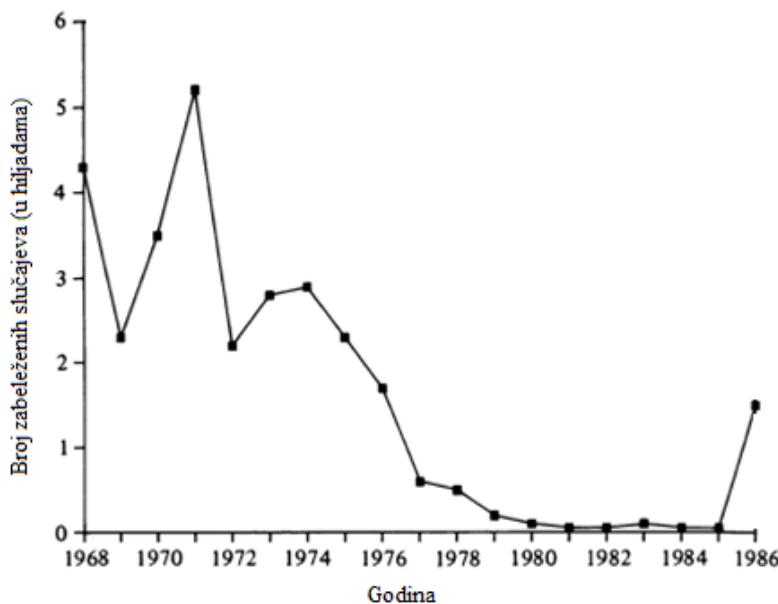
Posmatramo slučaj koji se javio u Velikoj Britaniji, gde postoji politika o tome kako kao cilj imunizovanja treba biti usmeren na tinejdžerke i osjetljive žene u reproduktivnoj dobi, dok će se protiv malih boginja, zaušaka i rubeole (MMR) masovno vakcinisati mlada muška i ženska deca. Sa ovim razlikama u politici javlja se sledeće važno pitanje koje se odnosi upravo na prestanak vakcinacije tinejdžera, kada je već uvedena kohort vakcina kod dece.

Upravo nam navedeni matematički modeli (stohastičke prirode) daju okvir za razmatranje ovog problema. Ukratko, sam odgovor opet zavisi od kvantitativnih činjenica i podataka, kao na primer, koji procenat dece je vakcinisan u određenom uzrastu.

Navedeni matematički modeli takođe obezbeđuju sredstva za procenjivanje kako se učestalost i starosna raspodela infekcije i oboljenja menjanju vremenom nakon uvođenja masovnog vakcinisanja, ili posle promene u politici vakcinisanja. Ova istraživanja su proizvela i jedno važno predviđanje, a to je produženje perioda između epidemija uz visoke nivo masovne vakcinacije. Često se pojavljuje slučaj da pokrivenost vakcinacijom raste do visokih nivoa, i samim tim raste i dužina intervala između epidemija na mnogo godina, a nekad su čak i decenije u pitanju. Takvi slučajevi su zabeleženi u Sjedinjenim Američkim Državama prilikom istraživanja učestalosti u pojavljivanju rubeole i zauški (ilustraciju imamo na slici 6.7).

Epidemija nakon dugog perioda niske učestalosti izazvane vakcinacijom ne treba odmah da se tumači kao neuspeh u delovanju vakcinacije, obzirom da znamo koliko su ljudski organizmi različiti i kako mnogi od njih nakon prvog pokušaja ne uspeju odmah da izgrade imunitet, već ostanu podložni infekciji. Ove promene u dinamici

su jednostavne i direktnе posledice uticaja vakcinacije na dinamičnu (i oscilujuću) interakciju između ‘domaćina’ u populaciji i onih zaraznih.



Slika 6.7 Učestalost zabeleženih slučajeva zauški u državi Tenesi, SAD, između 1968. godine (godina uvođenja vakcine protiv zauški) i 1986. Nedavni porast prijavljenih slučajeva je krajnje alarmantan, obzirom da je prethodila decenija relativno niske učestalosti, što smo objasnili u radu (Izvor podataka: Odeljenje za zdravstvo i životnu sredinu, Tenesi).

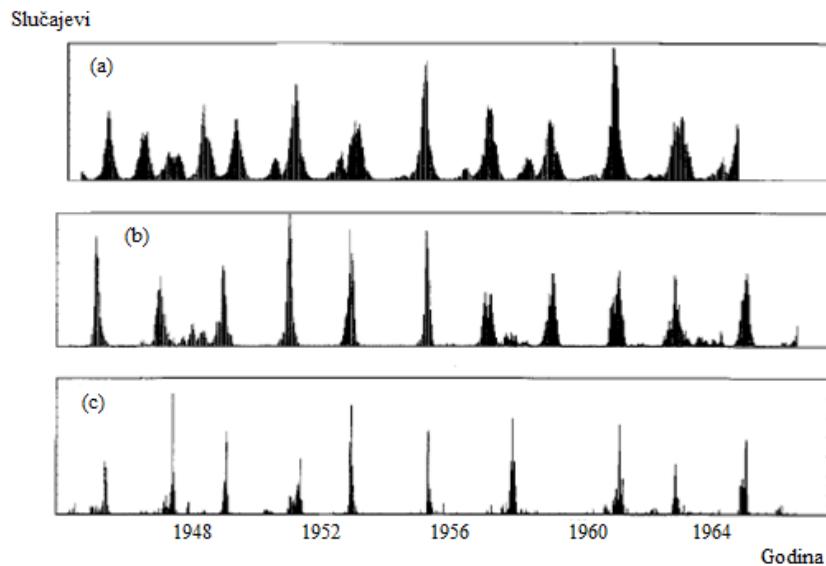
Preuzeto iz Nokes D.J., Anderson R.M. *Mathematical model in disease study, Parasite Epidemiology Research Group, Department of Pure and Applied Biology, Imperial College, London*

Nedavna veza koja je uspostavljena između matematičkih modela u epidemiološkoj teoriji stvorila je značajan set ‘alata’ za kreiranje i evaluaciju programa zasnovanih na infekciji i kontroli bolesti u zajednici, pod uslovom, naravno, da se koriste uz razumne pretpostavke. Trenutno, mogućnost i potencijal ovih tehnika nije rasprostranjen i uvažen među javnim i zdravstvenim osobljem, a ni među epidemiologima. Međutim, u Velikoj Britaniji postoje dobri kursevi koji objašnjavaju upravo dinamiku prenosa zaraznih bolesti i uključuju sadržaje o primeni matematičkih modela, kako bi obučili lekare i druga lica povezana sa javnim zdravstvom.

*Podaci o masovnoj vakcinaciji koje ćemo prezentovati u narednim pasusima preuzeti su iz matičareve godišnje knjige izveštaja,Finkenstadt, B.F.A., Department of Zoology, University of Cambridge,Cambridge*

Ukoliko bismo se fokusirali konkretno na nedeljna obaveštenja o malim boginjama u 60 gradova u Engleskoj i Velsu, izveli bismo sledeće zaključke. Naime, najjasnija dinamika epidemije bila je pred sam početak vakcinacije protiv malih boginja, 1967.godine. Zbog toga analiziramo podatke u periodu neposredno pre vakcinacije, od početka 1944. do kraja 1966.godine. Lokalne godišnje stope nataliteta i veličina populacije uzeti su iz matičareve knjige godišnjih izveštaja.

Pre nego što je UK pokrenulo program masovne vakcinacije, dinamika bolesti dovela je do ‘šablon’ dvogodišnje epidemije sa manjim i većim oboljenjima naizmenično. Slika 6.8 ilustruje posmatrano vreme navedenog šablonu u periodu pre vakcinacije protiv malih boginja, odnosno učestalost sa kojom se javljaju, za tri grada u Engleskoj i Velsu, od velike do male veličine populacije. U vreme veće stope nataliteta imamo povećan procenat stanovništva u osetljivoj kategoriji, i samim tim je dvogodišnji ciklus epidemije preveden u godišnji. Do ove promene je došlo usled bebi-buma oko 1947.godine, kao i u gradovima u kojima je uočena stalna uvećana stopa rođenja, kao što je Liverpool. Posmatrajući šablon za London na slici 6.8 (a), imamo primer redovne dinamike u prvoj kategoriji.



Slika 6.8 Ilustrovani su vremenski periodi zabeleženih slučajeva za trenutno stanje u (a) Londonu (3,3 miliona stanovnika), (b) Plimut (210 000 stanovnika), Teinmut (10 000 stanovnika), u periodu pre vakcinacije, od 1944. do 1966. godine. (Za ovo istraživanje su uzete približne vrednosti broja stanovnika u navedenim gradovima).

Šablon postaje kvalitativno različit za manje populacije u kojima je broj osetljivih pojedinaca umanjen, do te mere da je lanac prenosa infekcije bukvalno prekinut. Vremenski periodi pokazuju često izumiranje bolesti (učestalosti nula) nakon velikih epidemija. Međutim, za populacije srednje veličine pokazuju redovno ponavljanje bolesti (ovu pojavu je Bartlet svrstao u drugu kategoriju).

Posmatramo sada situaciju u Plimutu, slika 6.8 (b), i vidimo da ilustruje upravo navedeni tip dinamike. Preostao nam je još slučaj sa malim zajednicama, kao što je Teinmut (slika 6.8 (c)). Ona se odlikuje predviđenim periodima izumiranja i sporadičnim ponavljanjem bolesti, koje je Bartlet svrstao u treću kategoriju. Dakle, u većini gradova u Engleskoj i Velsu, učestalost proizilazi iz izumiranja i ponovnih javljanja bolesti.

Pored već poznatih i uobičajenih primera o primeni stohastičkih modela u epidemiologiji koji se uglavnom odnose na neka oboljenja, kao što smo i pokazali, postoji jedna grana u kojoj takođe dominiraju ovi modeli, a to je domaće stočarstvo.

Roslin Institut u Edinburgu (United Kingdom) se pozabavio ovom temom na sledeći način. Posvetio se stohastičkim modelima koji opisuju dinamiku prenosa bolesti u vidu mikroparazitske infekcije u strukturisanoj životinjskoj populaciji, razvijenim i primenjenim na hipotetičke epidemije koje se pojavljuju na farmi svinja. Doноšење racionalnih odluka u vezi sa sprovođenjem odgovarajućih strategija za infektivne bolesti u stočarstvu zahteva razumevanje dinamike bolesti, kao i 'profile rizika' za različite vrste životinja. Upravo ovo se najbolje postiže putem stohastičkih modela primenjenih u epidemiologiji, odnosno putem modela o kojima je reč u ovom radu.

Metodologije su prezentovane za:

- 1) procenu verovatnoće epidemije obzirom na prisustvo zaražene životinje u posmatranoj populaciji, veličinu epidemije, odnosno da li je epidemija velika (zahteva intervenciju), ili manja (izumire bez intervencije), kao i na pitanje kako lokacija zaražene životinje na farmi utiče na verovatnoću epidemije;
- 2) procenu osnovnog broja (stope) reprodukcije,  $R_0$ , kao i procenu promenljivosti ovog parametra;
- 3) procenu ukupnog procenta životinja zaraženih tokom epidemije, kao i ukupnog procenta zaraženih životinja u bilo kom trenutku.

Zdravstveni problemi životinja koji se javljaju u domaćem stočarstvu jesu velika briga za naučnike iste oblasti, koji nastoje da se suoče sa posledicama u smislu troškova, životinjskog blagostanja i bezbednosti hrane. Uz svakodnevno prisustvo zaraznih bolesti zahtevaju najpre razumevanje dinamike bolesti koja se pojавila, a zatim i profile rizika izbjivanja iste za različite grupe životinja. Tek nakon što se oni kvantifikuju mogu izračunati troškove i alternativne strateške kontrole.

Naime, kada modeliramo zarazne bolesti, važno je pre svega napraviti razliku između makroparazitske (npr. nematoda paraziti ), i mikroparazitske (npr. virusi) infekcije. Makroparazitske infekcije zahtevaju znanje o obimu infekcije svake

životinje prilikom modeliranja, dok mikroparazitske infekcije mogu biti modelirane kao komparmentalni metod, odnosno 'inficiran ili ne' (o tome su nešto više rekli Anderson i Mej, 1992). Kod njih se nameće struktura života na farmi upravo zbog heterogenosti koja utiče na dinamiku i širenje bolesti. Ovaj primer ima za cilj da ukaže na infekciju izazvanu mikroparazitima, kao i da demonstrira upotrebu stohastičkih modela prilikom istraživanja ishoda epidemije (npr.osnovni broj reprodukcije, verovatnoću izbijanja epidemije, kao i broj zaraženih životinja). Kao šablon, odnosno 'algoritam' ćemo uzeti promenu strukture na farmi.

Rekli smo da su parametri najjednostavnijeg stohastičkog modela u epidemiji koeficijent prenosa bolesti,  $\beta$ , i stopa oporavka,  $\gamma$  (tj.stopa inficiranih koji su se zalečili/izlečili). Koeficijent prenosa bolesti označava brzinu kojom osetljive životinje bivaju zaražene, kao i očekivani broj novih infekcija po životinji izmeren po broju osetljivih životinja dnevno.

Stopa oporavka je obrnuto proporcionalna infektivnom periodu, i ona ukazuje na očekivani broj oporavaka izmerenih po broju zaraženih životinja dnevno. Oni nešto složeniji modeli, koji opisuju specifične bolesti, mogu imati više parametara (npr.dužina latentnog perioda).

Znači, za stohastičke modele o kojima je reč u ovom primeru, uzimamo u obzir dve komponente: vreme do nastupanja sledećeg događaja i tip događaja. Dodefinisaćemo samo i srednje vreme do nastupanja sledećeg događaja kao funkciju ukupnog broja zaraženih osoba na farmi ( $Y$ ), zatim ukupan broj osetljivih osoba koje su u kontaktu sa zaraženim životnjama ( $X$ ),  $\beta$  i  $\gamma$ , dato kao odnos:

$$1/(Y(\gamma+\beta X)).$$

Vreme između događaja dobijamo iz eksponencijalne raspodele, kao:

$$-\ln r / (Y(\gamma + \beta X)),$$

gde je  $r$  slučajan broj iz intervala  $[0,1]$ . Sledeći događaj može biti ili da zaražena životinja inficira drugu životinju, ili da se ova oporavi (što možda najbolje objašnjava SIR model, koje se od SIS modela razlikuje samo po činjenici da postoji lek, odnosno da organizam može da razvije trajni imunitet). Tip događaja se utvrđuje koristeći broj mogućnosti istog.

Polazimo od posmatranja određene farme svinja. Opis modela, koji smo u preðašnjem tekstu priložili, možemo proširiti na dozvoljenu heterogenost među svinjama. Pretpostavimo da postoji n vrsta (klasa) životinja. Životinja tipa i ima kontakt sa životinjom tipa i i tipa j, što nam daje matrica sa elementima  $c_{ji}$ . Vreme između događaja računamo:

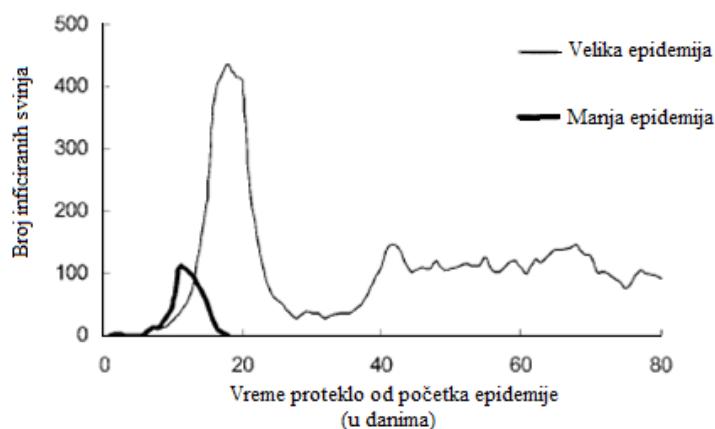
$$-\ln(r)(\gamma \sum_{i=1}^n Y_i + \beta \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n c_{ji} Y_i X_j),$$

gde je  $c_{ji}$  stopa kontakta između svinja klase j i i, dok su  $\beta$  i  $\gamma$  u našem primeru konstantne. Pretpostavićemo da postoji n vrsta (klasa) životinja. Stohastički model ilustruje modeliranje infekcije na 500 krmača, spremnih da se oprase, na farmi svinja (ovim primerom su se posebno bavili Mekenzi i Bišop, 1999). Postoje 54 vrste svinja, gde sam tip opisuje fiziološki status životinje na nedeljnou nivou, koji određuje koliko je osjetljivih, a koliko inficiranih životinja, zatim mortalitet nezavisno od bolesti životinja, kao i kontakt između svinja različitih tipova. Svinje imaju i svoj 'type-age', odnosno stanje koje beleži koliko dugo su bile u svom prvobitnom stanju. Potrebno je oko 50 nedelja od vremena inseminacije do trenutka kada svinja postane uzgojna.

Tokom četiri od tih pedeset nedelja, prasad su smeštena sa svojim majkama, i odatle potiče potreba za postojanje 54 vrste svinja, baš zbog toga što različite starosti životinja imaju drugačije nivoje osjetljivosti. Za potrebe modela, uvodimo i 55.vrstu, u koju ubrajamo jednu svinju, početni slučaj (početna zaražena životinja). Ovaj tip se uvodi radi omogućavanja određivanja izvora infekcije, kao i mogućeg oporavka. Takođe poseduje i stvarnu stopu utvrđivanja kontakta među životnjama. Na primer, ako 'početni slučaj' pripada tipu sa 25 životinja, reč je o parenju krmače, onda je stopa koja utvrđuje kontakt između tipa od 55 životinja i drugo parenje jednaka 1.0 (ima kontakt samo sa parenjem), zatim stopa utvrđivanja kontakta između parenja krmače i početnog slučaja je 0.04 (tj. 1/n, gde je n broj parenja), a stopa kontakta između parenja je 0.96 (tj. 1-1/n).

Model se realizuje uvođenjem jedne zaražene svinje tipa  $i$ , to je početni slučaj. Vreme između događaja se obračunava, tip prvog događaja se utvrđuje, i sama epidemija počinje. Vreme između događaja se zasniva na strukturi farme u vreme

obračuna. Međutim, promena u strukturi farme se obračunava u smislu da se sledeći događaj može javiti samo životnjama prisutnim na farmi u trenutku njegovog nastupanja. Epidemija traje sve do momenta kada na farmi nema zaraženih životinja, ili same epidemije u poslednjih godinu dana. Trajni nestanak epidemije nije moguće modelirati, kao ni vreme tokom kojeg su sve životinje zdrave (ovde opet igra ulogu SIS model, odnosno nema garancije da su životinje trajno izlečene, već se njihovo stanje prati samo određeni period). Ovo je učinjeno za sve moguće tipove početnog slučaja, a svi izlazni podaci se čuvaju. Beleženjem broja simulacija koje rezultiraju tokom epidemije, možemo utvrditi verovatnoću samog izbijanja epidemije. Model je implementiran tako da je broj inficiranih životinja ( $n$ ) obračunavan tokom simulacija. Ako je  $n=1$  na kraju ovih simulacija, onda epidemije nije ni bilo, ako je  $n>1$ , onda epidemija izumire u roku od godinu dana, i to bez intervencija, i reč je o manjoj epidemiji. A u slučaju kada je  $n<1$ , epidemija se deklariše kao velika. Granica od godinu dana je proizvoljna i izabrana je na osnovu činjenice da, ako je trebala endemska faza epidemije i da nastupi, za period te dužine biće dobro uspostavljena. Slika 6.9 ilustruje razliku između velike i manje epidemije, s tim da je prikazan i broj zaraženih svinja u određenom trenutku tokom epidemije.



Slika 6.9 Primer ilustruje razliku između velike i manje epidemije za vrednosti parametara  $\beta=0.0005$ ,  $\gamma=0.05$ .

Sa grafika vidimo da rezultati simulacija pokazuju da postoji zavisnost između verovatnoća nepostojanja epidemije, verovatnoće postojanja manje ili velike epidemije, u odnosu na veličinu populacije i strukturu farme. Rezultati koji su dobijeni i ilustrovani se mogu kvantifikovati prema profilu rizika kom je izložena svaka vrsta svinje.

Što se tiče osnovnog broja reprodukcije, on je generalno predstavljen kao procena jedne tačke ili stavke, bez indikacije promenljivosti koja je svojstvena proceni bioloških parametara. Kako nam je za naš primer to svojstvo neophodno, koristimo stohastičke modele kako bismo omogućili kvantifikovanje njegove promenljivosti.

Imamo dve metode za određivanje ukupnog procenta svinja inficiranih u toku epidemije ( $I$ ) i maksimalnog udela u jednom trenutku ( $y_{max}$ ). Prva je zasnovana na teorijskim odnosima između  $I$ ,  $y_{max}$  i  $R_0$  pod pretpostavkom homogenog, nestrukturisanog stanovništva, dok druga koristi izlaz simulacija direktno:

$$I = 1 - e^{(-R_0 I)}$$

$$y_{max} = 1 - (1 + \ln(R_0)) / R_0.$$

Ukupan procenat dobijamo računanjem ukupnog broja svinja svih vrsta, zaraženih i pregrađenih, kao i ukupan broj osetljivih svinja na farmi tokom simulacije. Maksimalan procenat zaraženih u bilo kom trenutku se dobija izračunavanjem procenta zaraženih životinja u svakoj fazi epidemije.

Naime, da bismo izvršili poređenje procenata zaraženih svinja koristeći osnovni broj reprodukcije prilikom primene ovih stohastičkih modela, izvršeili smo simulaciju u kojoj su sve životinje koje se nalaze na farmi bile u direktnom kontaktu. Usvojićemo sledeće dve strategije. Prva uključuje odvajanje prasadi nakon određenog vremena, a druga uključuje promene stambene politike za krmače. Ove promene se smatraju realnim, različite farme odvajaju prasiće u različitom uzrastu, kao i što mnoge farme smeštaju krmače po šupama. Modeli upravo omogućuju istraživanje efekta promene broja svinja na farmi uopšte, kao i istraživanje neposrednog kontakta među njima. Opet podrazumevamo da svaka životinja prestavlja početni slučaj. Istražene implementacije uključuju sklanjane prasadi od 3 nedelje starosti (model 1), od 12 nedelja starosti (model 2), zadržavanje svinja od 16 nedelja starosti (model 3), i smeštanje svih krmača zajedno u jednom objektu, umesto u četiri (model 4).

## Primena nekih stohastičkih modela u epidemiologiji

Za koeficijent prenosa bolesti uzeli smo tri vrednosti ( $\beta=0.0001, 0.0005$  i  $0.001$ ), kao i za stopu oporavka. Za prezentovanu bolest imamo infektivne periode od 100, 20 i 10 dana. Rezultati su navedeni za ukupno 5400 simulacija za svaki skup parametara, i prikazani kako za prosečnu, tako i za celu populaciju, omogućavajući po 100 simulacija za svaki tip. Prikazani su u tabeli 6.2. gde ilustruju rezultate za farmu u celosti, obračunate u proseku za sve vrste svinja.

		Verovatnoće:		
$\beta$	$\gamma$	Nema epidemije	Manja epidemija	Velika epidemija
0.0001	0.01	0.51	0.13	0.35
0.0001	0.05	0.88	0.12	0.00
0.0001	0.10	0.95	0.05	0.00
0.0005	0.01	0.15	0.01	0.85
0.0005	0.05	0.44	0.10	0.46
0.0005	0.10	0.64	0.29	0.07
0.001	0.01	0.08	0.00	0.92
0.001	0.05	0.27	0.02	0.71
0.001	0.10	0.44	0.08	0.48

Tabela 6.2 Verovatnoće nepostojanja epidemije, postojanja manje ili velike epidemije, za različite vrednosti koeficijenta prenosa bolesti ( $\beta$ ), i stope oporavka ( $\gamma$ ).

Rezultate u tabeli 6.2 je teško uporediti sa stvarnim patogenima (rekli smo da je reč o mikro parazitima), obzirom da podaci o verovatnoći izbijanja epidemije zbog bilo kojih patogena, nisu dostupni javnosti. Veoma ih je teško proceniti, obzirom da je veoma teško proceniti i sam koeficijent prenosa bolesti, stoga se služimo sopstvenim primerom.

Tabela 6.3 ilustruje verovatnoću javljanja svake situacije (nepostojanje epidemije, postojanje manje ili velike epidemije) prema početnom slučaju za oboljenja, uz infektivni period od 100 dana (kada je  $\gamma=0.01$ ), ili za infektivni period od 20 dana ( $\gamma=0.05$ ). Za dobijanje ovih rezultata, iskoristili smo relativan doprinos svake vrste svinja u ukupnom stanovništvu farme, kao i za izvođenje verovatnoće da počinje epidemija u odnosu na odgovarajući tip početnog slučaja koji razmatramo.

Verovatnoća da početni slučaj izaziva veliku epidemiju zavisi od toga da li je početni slučaj u poziciji da inficira grupu koja se sastoji od velikog broja životinja, što opet zavisi od infektivnog perioda. Na primer, kada je početni slučaj parenje krmača, a infektivni period kratak, svaka osjetljiva životinja će se oporaviti pre nego što infekcija dosegne do uzgajališta svinja.

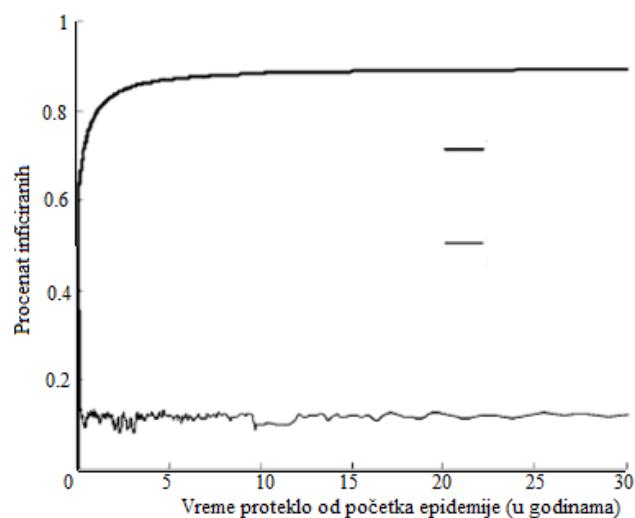
Tip svinje	$\gamma=0.01$			$\gamma=0.05$		
	Nema epidemije	Manja epidemija	Velika epidemija	Nema epidemije	Manja epidemija	Velika epidemija
<b>Krmača za parenje</b>	0.92	0.04	0.04	1.00	0.00	0.00
<b>1a</b>	0.93	0.04	0.03	1.00	0.00	0.00
<b>Suprasna krmača</b>	0.88	0.05	0.07	1.00	0.00	0.00
<b>1a</b>	0.79	0.07	0.15	0.99	0.01	0.00
<b>Suprasna krmača</b>	0.76	0.08	0.16	0.96	0.04	0.00
<b>2a</b>	0.79	0.08	0.13	0.87	0.13	0.00
<b>Suprasna krmača</b>	0.40	0.11	0.50	0.86	0.14	0.00
<b>3a</b>	0.41	0.13	0.47	0.87	0.13	0.00
<b>Suprasna krmača</b>	0.54	0.15	0.31	0.87	0.13	0.00
<b>4a</b>	0.98	0.02	0.01	1.00	0.00	0.00
<b>Krmača za negu</b>	0.94	0.05	0.01	1.00	0.00	0.00
<b>Prase za negu</b>						
<b>Prase u jaslicama</b>						
<b>Stara krmača</b>						
<b>Aklimatizovana aktivna</b>						

Verovatnoća epidemije za date vrednosti  $\gamma$

Tabela 6.3 Verovatnoće nepostojanja/ postojanja manje/ velike epidemije za odgovarajući tip početnog slučaja, za koeficijent prenosa  $\beta=0.0001$ , i stopu oporavka  $\gamma=0.01$  ili 0.05.

Za strukturu farme koju smo koristili u ovim našim modelima, klase visokog rizika su krmače u drugoj polovini trudnoće, stare krmače, prasad i svinje u razvoju. Za infekcije sa infektivnim periodom od 20 dana i relativno niskim koeficijentom prenosa bolesti ( $\beta$ ), verovatnoća da će doći do velike epidemije je nula, a samo životinje koje su u kontaktu sa velikim brojem životinja, pate od manjih epidemija.

Da bismo dobili procenu ukupnog broja životinja koje će verovatno biti zaražene ( $I$ ) tokom epidemije, simulirana epidemija mora da traje dovoljno dugo. Slika 6.10 prikazuje kako se  $I$ , kao i trenutni procenat inficiranih životinja, menja sa nastupanjem epidemije. Vrednosti parametara jesu  $\beta=0.0005$  i  $\gamma=0.01$ . Iako je maksimalan procenat svinja tokom epidemije ( $y_{\max}$ ) upravo u najranijoj fazi iste, potrebno je mnogo godina da taj broj, tj.ukupan procenat zaraženih svinja ( $I$ ), dostigne plato. Posle 15 meseci,  $I$  dostiže svoju krajnju vrednost od 90%, a nakon 3 godine 95%. Teorijsko očekivanje prečenjuje ukupan procenat zaraženih svinja za 11%, i maksimalni procenat zaraženih u jednom trenutku za 4%, za ove vrednosti parametara i strukturu farme koje smo razmatrali.

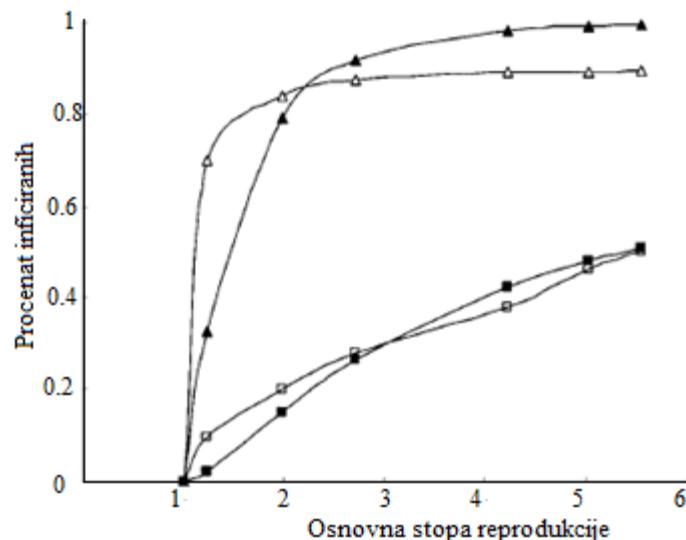


Slika 6.10 Procenat zaraženih svinja procenjenih na osnovu simulacija dugoročne velike epidemije ( $\beta=0.0005$ ,  $\gamma=0.01$ ).

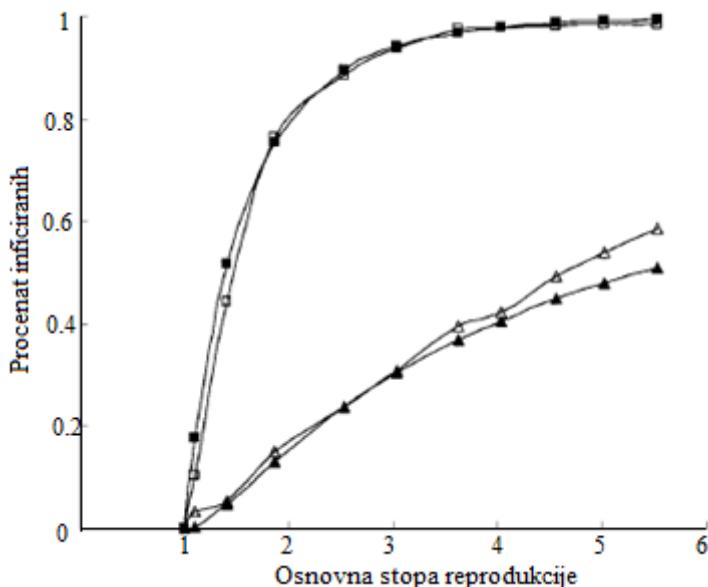
Slika 6.11 ilustruje procenjene vrednosti za  $I$  i  $y_{\max}$  predviđenih pomoću stohastičkih modela za različite vrednosti  $R_0$ . Svaka tačka predstavlja srednju vrednost pet simulacija, od kojih je svaka stopirana kada je povećanje ukupnog procenta zaraženih svinja bilo manje od 0.1%, u periodu od jedne godine. Koristili smo samo simulacije koje su rezultirale u velikim epidemijama. Poređenja radi, prikazali smo

teorijske vrednosti za  $R_0$ . Razlika između dva seta krivih je posledica činjenice da su očekivanja, zasnovana na  $R_0$ , podrazumevala homogenu populaciju svinja u direktnom kontaktu, ali i na tome da u populaciji nema migracija ili imigracija. Stoga smo došli do zaključka da važi naša polazna pretpostavka, a to je da struktura farme igra glavnu ulogu u širenju zaraze. Kako bismo ovo potvrdili, a samim tim učinili primer bogatijim, implementirali smo celu priču u model u kom su sve svinje u direktnom kontaktu i rezultat prikazali na slici 6.11. Jasno vidimo da je procenat zaraženih svinja u skladu sa teorijskim očekivanjima.

Poredeći slike 6.10 i 6.11, dolazimo do zaključka da pregrađujući populaciju u diskretne grupe, smanjujemo procenat zaraženih svinja u toku epidemije, i to za veoma zarazne bolesti.



Slika 6.10 Poređenje ukupnog procenta svinja zaraženih tokom epidemije (■) i maksimalnog procenta u bilo kom trenutku ( $\Delta$ ), dobijeno iz simulacije (otvoreni simboli) i iz očekivanja zasnovanog na  $R_0$  (popunjeni simboli).



Slika 6.11 Poređenje ukupnog procenta svinja zaraženih tokom epidemije (■) i maksimalnog procenta u bilo kom trenutku (Δ), dobijeno iz simulacije (otvoreni simboli) i iz očekivanja zasnovanog na  $R_0$  u homogenoj populaciji, gde su sve svinje u direktnom međusobnom kontaktu (popunjeni simboli).

Naš cilj bio je da prikažemo kako navedeni jednostavni stohastički modeli u epidemiji, mogu biti primjenjeni, pored ljudskih oboljenja, i na strukturisanu farmu, kao i da istražimo i pokažemo koje informacije nam on obezbeđuje. Modeli su upotrebljeni onoliko koliko su zahtevali navedeni epidemiološki parametri, koeficijent prenosa bolesti i stopa oporavka. Slično možemo uraditi i sa parametrima bitnim na farmi, kao što je stopa kontakta, da bismo ispitali efekat poljoprivredne strukture na bolesti u epidemiologiji. Specifična oboljenja, ili aspekti njihovog širenja, su i u pređašnjim istraživanjima bila ispitana upravo pomoću stohastičkih modela. Kao primer njihove korisnosti, Bouma (1995) je koristio SIR model kako bi ukazao na važnost veličine populacije u prenosu bolesti.

Posebno u primerima, više smo se posvetili demonstraciji upotrebe ovih modela u epidemiji, uključujući i uticaj koeficijenta prenosa bolesti i stope oporavka na verovatnoće epidemije, broj zaraženih svinja, kao i osnovnog broja reprodukcije, koji su svi uključeni u istraživanje. Verovatnoća da se epidemija dogodi uopšte, da će biti

manjih razmera ili pak, velikih, pruža nam korisne alate za kvantifikovanje rizika povezanih sa određenom strukturom farme, podgrupom životinja u okviru ove strukture, kao i određenih patogena. Ovi rezultati se ne mogu dobiti iz determinističkih modela.

Autputi (izlazi) ovog modela ilustruju uticaj heterogenosti populacije na širenje bolesti. Međutim, sa različitim mešanjem među grupama životinja (što se u ovom primeru odnosi na strukturu farme), očekivana dinamika bolesti, kao i sami ishodi, zavise od promenljivosti mešanja, ili stope kontakta. Ilustrovali smo primer za različite tipove životinja, i na kraju smo pokazali da veza zasnovana na homogenosti populacije između  $R_0$  i procenta zaraženih životinja ne važi za heterogene populacije.

## Zaključak

Na osnovu gore pomenutih činjenica, pored mnogih drugih, uočavamo zašto je zapravo SIS model predmet mnogih izučavanja, pa je samim tim postao predmet mog interesovanja. Videli smo koja je uloga matematičkih modela, a to je umnogome vođenje računa i prikupljanje neophodnih epidemioloških podataka koji imaju značajan doprinos prilikom epidemiološkog nadzora fokusiranih na učestalost infekcije i oboljenja (stratifikovani prema starosnoj dobi, polu i geografskom položaju), kao i vođenje evidencije o tačnom uzimanju vakcine. Takve informacije treba sakupljati spram uzrasta u regionima gde se procenat podložnih osoba povećava srazmerno sa godinama, pre i posle sprovođenja programa uzimanja vakcine. Takođe smo videli da su ovi parametri od velikog značaja za kvantitativnu procenu mogućih uticaja različitih programa vakcinacije. Prethodni trendovi uzimanja vakcine u Velikoj Britaniji nisu baš umnogome urodili plodom, ostalo je mnogo članova populacije podložnih ponovnoj infekciji, stoga se nadamo da će matematički modeli u skorijem vremenu biti u mogućnosti da maksimalno pomognu epidemiolozima u rešavanju ovog problema i time maksimiziraju dužinu intervala među ponovnim epidemijama. Što se tiče situacije na farmi, postoje mnogi faktori (na primer vreme, higijena, smrtnost zavisna od bolesti,...), koji utiču na širenje zaraznih bolesti, a nismo ih uzeli u razmatranje. Navedeni primer je više bio namenjen ilustraciji kako jednostavnii stohastički modeli mogu da se primene i na mikroparazitske infektivne bolesti u strukturisanoj populaciji domaćih životinja. Razvijen je tako da može kvantifikovati posledice širenja virusne ili bakterijske infekcije na farmi svinja, konkretno. Pokazuje nam relativni rizik od različitih delova farme, u smislu verovatnoće se epidemija dogodi uopšte, i ako da, hoće biti manja ili velika. Takođe možemo proceniti ukupan, kao i maksimalan broj zaraženih životinja u jednom trenutku. Možemo koristiti model i za istraživanje efekata različitih strategija za kontrolu širenja zaraznih bolesti (npr.vakcinacija, genetska selekcija, izdvajanje zaraženih životinja), takođe, što je umnogome odlučučiće prilikom pokretanja svakog istraživanja, pruža nam snažan alat za kontrolu troškova.

## Dodatak

**Prilog 1.** U ovom prilogu navodimo kod programskog paketa MATLAB za generisanje raspodele stohastičkog procesa rasta:

```
% Probability distribution for stochastic growth.  
clear all  
time=2000;  
K=50; N=2*K; r=0.004;  
en=25; % Plot every en time interval.  
T= zeros(N+1, N+1); % T is the transition matrix.  
p=zeros(time+1, N+1);  
p(1,6)=1;  
v=linspace(0,N,N+1);  
b1=r*v.*(1-v/(2*K));  
d1=r*v.^2/(2*K);  
b2=r*v;  
d2=r*v.*v/K;  
b2(N+1)=0;  
for i=2:N  
    T(i,i)=1-b1(i)-d1(i);  
    T(i,i+1)=d1(i+1);  
    T(i+1,i)=b1(i);  
end  
T(1,1)=1; T(1,2)=d1(2); T(N+1,N+1)=1-d1(N+1);  
for t=1:time  
    y=T*p(t, :');  
    p(t+1, :)=y';  
end  
  
pm(1, :)=p(1, :);  
for t=1: time/n  
    pm(t+1, :)=p(en*t, :);  
end  
  
mesh([0:1:N], [0: en: time], pm); % Three dimensional plot  
xlabel('State'); ylabel('Time, n'); zlabel('Probability');  
view(140, 30)
```

**Prilog 2.** U prilogu navodimo od programskog paketa MATLAB koji generalizuje tri trajektorije za SDJ SIS modela, primer 3.2 (slika 3.2):

```
% Stochastic Differential Equation
% SIS Epidemic Model
% Three sample paths and the Deterministic Solution
clear
beta=1;
lambda=0.25;
gam=0.25;
N=100;
init=2;
dt=0.01;
time=25;
sim=3;
for k=1:sim
    clear i, t
    j=1;

    i(j)=init;
    t(j)=dt;
    while i(j)>0 & t(j)<25
        mu=beta*i(j)*(N-i(j))/N-(lambda+gam)*i(j);
        sigma=sqrt(beta*i(j)*(N-i(j))/N+(lambda+gam)*i(j));
        rn=randn; % standard normal random number
        i(j+1)=i(1)+mu*dt+sigma*sqrt(dt)*rn;
        t(j+1)=t(j)+dt;
        j=j+1;
    end

    plot (t, i, 'r-', 'LineWidth',2);
    hold on
end
% Euler's Method applied to the deterministic SIS model.
y(1)=init;
for k=1:time/dt
    y(k+1)=y(k)+dt*(beta*(N-y(k))*y(k)/N-(lambda+gam)*y(k));
end
plot([0: dt: time],y,'k—', 'LineWidth',2);
axis([0, time, 0.80 ]);
```

```
xlabel('Time');  
ylabel('Number of Infectives');  
hold off
```

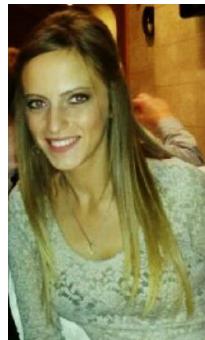
*Preuzeto iz Linda,J.S.Allen, An Introduction to Stochastic Epidemic Models,Texas Tech University,USA*

## Literatura

- [1] C.Cannings, University of Sheffield, UK, F.C.Hoppensteadt, Arizona State University, USA, L.A.Segel, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, *Cambridge Studies in Mathematical Biology: 15*, Cambridge University Press, New York, 1999.
- [2] D.J.Daley, J.Gani, *Epidemic Modeling: An Introduction*, Australian National University, 2007.
- [3] Barbel F.Finkenstadt, University of Cambridge, Ottar N.Bjornstad, Penn State University, USA, Bryan T.Grenfell, University of Cambridge, *A stochastic model for extinction and recurrence of epidemics: estimation and inference for measles outbreaks*, Great Britain, 2002.
- [4] Paul Waltman, University of Iova, USA, *Lecture Notes in Biomathematics Edited by S. Levin, Ithaca: Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974.
- [5] J.M.Morel, Cachan, B.Teissier, Paris, P.K.Maini, Oxford, *Lecture Notes in Mathematics*, Springer, New York, 2011.
- [6] Hakan Andersson, Tom Britton, *Stochastic Epidemic Models and Their Statistical Analysis* , Springer, New York, 2000.
- [7] Allen, L.J.S., Texas, USA, NIMBioS, Knoxville, Tennessee,2011, *Tutorial: Stochastic Modeling in Biology. Applications of Discrete- Time Markov Chains*, Texas Teach University, 2011.
- [8] Allen, L.J.S.,Texas, *An Introduction to Stochastic Processes with Applications to Biology*, 2nd Edition, CRC Press/ Chapman & Hall, Boca Raton, FI, 2010.
- [9] Allen, L.J.S., *An Introduction to Stochastic epidemic Models*, Lubbock, Texas Teach University,USA, 2010.

- [10] K.MacKenzie, S.C. Bishop, *Developing stochastic epidemiological models to quantify the dynamics of infectious diseases in domestic livestock*, Roslin Institute, Edinburgh, United Kingdom
- [11] David, F.Anderson, *Introduction to Stochastic Processes with Applications in the Biosciences*, University of Wisconsin at Madison, 2013.
- [12] Kemeny, J.G. and J.L. Snell, *Finite Markov chains*, Van Nostrand, Princeton, N.J., 1960.
- [13] Morteza Khodabinand Neda Kiaee, *Stochastic dynamical Logistic Population Growth Model*, Department of Mathematics Kiraj Branch Islamic Azad University, Iran, 2011.
- [14] Nokes, D.J., Anderson, R.M., *Mathematical model in disease study*, Parasite Epidemiology Research Group, Department of Pure and Applied Biology, Imperial College, London, 2010.
- [15] Special article, *The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in design of mass immunization programmes*, Epidem. Info (1988), Printed in Great Britain
- [16] A. Gray, D. Greenhalgh, L. Hu, X. Mao, J. Pan, *A Stochastic Differential Equation SIS Epidemic Model*, University of Strathclyde, Glasgow, Donghua University, Shanghai, China, 2006.
- [17] Zhong, Li, *Introduction to Discrete Time Birth Death Models*, March, 2013.
- [18] Rajter-Ćirić, Danijela, *Verovatnoća*, Novi sad, 2009.
- [19] Norris, J.R., *Markov Chains*, Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics, Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
- [20] Elise F. Zipkin, Christopher S. Jennelle and Evan G. Cooch, *Methods in Ecology and Evolution*, Department of Natural Resources, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA and Department of Forestry and Wildlife Ecology, University of Wisconsin, Madison, USA, 2010.

## Biografija



Sanja Dubravac je rođena 17.10.1991. u Novom Sadu. Osnovnu školu „Jovan Jovanović Zmaj” završila je u Đurđevu 2006. godine kao nosilac Vukove diplome. Srednju školu „22. oktobar”, odsek gimnazija- opšti tip, završila je u Žablju 2010. godine, takođe kao nosilac Vukove diplome.

Iste godine upisala je Prirodno-matematički fakultet u Novom Sadu, departman za matematiku i informatiku, na smeru primenjena matematika, modul matematika finansija. Trogodišnje osnovne studije završila je uspešno u roku 2013. godine sa prosekom 8,50, a zatim upisala master studije na istom fakultetu, ne menjajući smer.

Završno sa junskim rokom 2015. godine, uspešno polaže sve ispite predviđene planom i programom i time stekla pravo na odbranu master rada.

Tokom master studija radila je kao nastavnik matematike u osnovnoj i srednjoj školi, i kratak vremenski period kao nastavnik informatike u osnovnoj školi.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
KLJUČNA DOKUMENTACIJA INFORMACIJA**

Redni broj:

**RBR**

Identifikacioni broj:

**IBR**

Tip dokumentacije: Monografska dokumentacija

**TD**

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal

**TZ**

Vrsta rada: Master rad

**VR**

Autor: Sanja Dubravac

**AU**

Mentor: prof. dr Danijela Rajter-Ćirić

**MN**

Naslov: Primena nekih stohastičkih modela u epidemiologiji

**NR**

Jezik publikacije: srpski (latinica)

**JP**

# Primena nekih stohastičkih modela u epidemiologiji

---

Jezik izvoda: srpski/engleski

**JI**

Zemlja publikovanja: Republika Srbija

**ZP**

Uže geografsko područje: Vojvodina

**UGP**

Godina: 2015.

**GO**

Izdavač: Autorski reprint

**IZ**

Mesto i adresa: Novi sad, Departman za matematiku i informatiku, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Trg Dositeja Obradovića 4

**MA**

Fizički opis rada: (6 /84 /17 /5 /8 /17 /2)

(broj poglavlja/ strana/ lis. citata/ tabela/ slika/ grafika/ priloga)

**FO**

Naučna oblast: Matematika

**NO**

Naučna disciplina: Primenjena matematika

**ND**

Predmetna odrednica / Ključne reči: SIS, Proces rađanja i umiranja, epidemija, stohastički modeli, lanci Markova, Braunovo kretanje, stohastičke diferencijalne

# **Primena nekih stohastičkih modela u epidemiologiji**

---

jednačine (SDJ), kvazistacionarna raspodela verovatnoće, vreme preostalo do izumiranja populacije

**PO**

**UDK**

Čuva se: Biblioteka Departmana za matematiku i informatiku Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu

**ČU**

Važna napomena:

**VN**

Izvod:

U ovom radu su prikazani stohastički procesi poput stohastičkog procesa rađanja, proces rađanja i umiranja, kao i očekivano vreme preostalo do izumiranja populacije, zatim stohastički proces rasta i kvazistacionarna raspodela verovatnoće. Definisali smo Braunovo kretanje, lanac Markova i apsorbujuće stanje. U drugom delu je formulisan deterministički i stohastički SIS model, izvedena je stohastička diferencijalna jednačina (SDJ) za SIS model, kao i modeli sa promenljivom veličinom populacije. Izvedene su aproksimacije za vreme preostalo do izumiranja populacije. U trećem delu prikazana je primena stohastičkih modela u epidemiologiji kroz primere masovnog vakcinisanja i epidemije u stočarstvu. Prikazani su kodovi u MATLAB paketu.

**IZ**

Datum prihvatanja teme od strane NN veća:

**DP**

Datum odbrane: oktobar, 2015.

**DO**

# Primena nekih stohastičkih modela u epidemiologiji

---

Članovi komisije:

## KO

Predsednik: dr Sanja Rapajić, vanredni profesor

Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Mentor: dr Danijela Rajter-Ćirić, redovni profesor

Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Član: dr Dora Seleši, vanredni profesor

Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**  
**FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS**  
**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number:

**ANO**

Identification number:

**INO**

Documentation: Monograph type

**DT**

Type of record: Printed text

**TR**

Content Code: Master's thesis

**CC**

Author: Sanja Dubravac

**AU**

Mentor: Danijela Rajter-Ćirić, Ph.D.

**MN**

Title: Application of stochastic models in epidemiology

**TI**

Language of text: Serbian

**LT**

Language of abstract: English

**LA**

Country of publication: Serbia

**CP**

Locality of publication: Vojvodina

**LP**

Publication year: 2015.

**PY**

Publisher: Author's reprint

**PU**

Publication place: Novi Sad, Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovica 4

**PP**

Physical description: (6/ 84/ 17/ 5/ 8/ 17/ 2)

(number of sections/ pages/ references/ tables/ pictures/ graphs/ appendices)

**PD**

Scientific field: Mathematics

**SF**

Scientific Discipline: Applied mathematics

**SD**

Subject/ Key words: SIS, Birth-Death process, epidemic, Stochastic models, Markov's chains, Brownian motion, Stochastic Differential Equations (SDE), quasi-stationary distribution, time remaining until the extinction

**SKW**

**UC**

Holding data: The Library od Department of Mathematics and Informatics, Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad

**HD**

Note:

**N**

Abstract:

This paper presents stochastic processes such as stochastic birth process, birth-death process, as well as the time remaining until the extinction of the population, then the stochastic growth process and quasi-stationary distributions. We defined the Brownian motion, Markov chain and absorbing state. In the second part of this paper we formulated deterministic and stochastic SIS model, derived stochastic differential equation (SDE) for the SIS model, as well as model with variable population size. We also derived approximations for the time remaining until the extinction of the population. The third part of this paper shows the application of stochastic models in epidemiology through examples of mass vaccination and epidemics in livestock. Also shown codes in MATLAB.

**AB**

Accepted by the Scientific Board on:

**ASB**

Defended: October, 2015.

**DE**

Thesis defend board:

**DB**

President: Sanja Rapajić, Ph.D., Associate Professor

Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad

Supervisor: Danijela Rajter-Ćirić, Ph.D., Full Professor

Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad

Member: Dora Seleši, Ph.D., Associate Professor

Faculty of Science and Mathematics, University of Novi Sad