Deterministički modeli u epidemiologiji

Al Ahmed, Sari

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:334979

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET

MATEMATIČKI ODSJEK

Sari Al Ahmed

DETERMINISTIČKI MODELI U EPIDEMILOGIJI

Diplomski rad

Voditelj rada:
izv. prof. dr. sc. Marko Vrdoljak

Zagreb, 2018

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Ovaj rad posvetio bih svojoj obitelji, hvala vam na strpljenju i podršci

Sadržaj

Sadržaj **iv**

Uvod **1**

1 Povijesni pregled **2**
1.1 Empirijski pristup 2
1.2 Determinističi model 3
1.3 Zakon o djelovanju masa 6

2 Deterministički modeli **8**
2.1 Jednostavna epidemija u neprekidnom vremenu 8
2.2 Jednostavna epidemija u miješanim grupama 11
2.3 Općenita epidemija u homogenoj populaciji 15
2.4 Općenita epidemija u nehomogenoj populaciji 23
2.5 Evolucija epidemije na razini generacije 26
2.6 Model prenosioca 31

Bibliografija **33**

Uvod

Za početak spomenut ću da matematika kao znanost proučava bolesti i njihova širenja nešto više od tri stoljeća. Detaljnije o ovoj temi možemo pronaći u radovima Burnet i Whitea (1972) o povijesti bolesti, Fennera (1988) o velikim boginjama i njihovom istrebljenju te Bailey (1975) i Anderson i Maya (1991) o razvitku matematičke teorije o širenju epidemije. U ovom radu predstavit ću izabrane povijesne trenutke koji će ilustrirati razvitak epidemiologije (u matematičkom smislu) između sedamnaestog i kraja dvadesetog stoljeća. Obradit ću nekoliko modela u epidemiologiji koji će se razlikovati u podjeli pojedinaca unutar populacije i vrsta populacije. Pojedince u populaciji podijelit ću na grupe koje će sadržavati podložne zarazi, zaražene, izdvojene (oni koji su bili zaraženi, a sada su na neki način izdvojeni iz populacije) i prenosioce (zaraženi, ali ne pokazuju znakove zaraze), a samu populaciju podijelit ću na homogenu i nehomogenu te time modelirati jednostavne i općenite modele epidemije. Uz to iskazat ću jedan od najbitnijih doprinosa u razvitku epidemiologije; Kermack-McKendricksov teorem.

Poglavlje 1

Povijesni pregled

1.1 Empirijski pristup

Proučavanje bolesti i smrti uzokovane bolestima seže još od knjige John Graunta "Natural and Political Observation made upon the Bills of Mortality" (1662). *Bills* su bili tjedni izvještaji Londonski župa u kojima se nalazio broj i uzrok smrti po župama. U svojoj knjizi Graunt je naveo različite demografske probleme Velike Britanije u 17. stoljeću. 4 od njegovih 12 poglavlja govore o uzrocima smrti pojedinaca zaraženih bolestima navedenim u *Bills*, na kojima je Graunt temeljio svoja opažanja. U 20 godina (1629-36 i 1647-58) zabilježeno je 229 250 smrtnih slučaja sa 81 različitim uzrokom. (Tablica 1.1) sadržava podatke koji su podijeljeni u 8 grupa, gdje vidimo da su najopasnije grupe 1, 2 i 3. Dio tih bolesti dodatno je podijeljeno na podgrupu u (Tablica 1.2) u kojoj vidimo da je najviše smrti uzrokovano moždanim udarom. Grauntova analiza različitih uzroka smrti pružila je prvu sistematsku medotu za procjenu rizika smrti od kuga u usporedbi sa kroničnim bolestima.

Uzrok smrti	Broj smrti	%
Drozd, rahitis, nedonoščad, bolesti jetre, gljivične bolesti	71,124	31.0
Kronične bolesti: tuberkuloza, malarija i groznica	68,271	29.8
Akutne bolesti; infarkti i slično	49,505	21.6
Kuga	16,384	7.1
Velike boginje, male boginje	12,210	5.3
Moždani udar, giht, guba, dječja paraliza, kamenac	5,547	2.4
Rak, Čirevi, svrab, škrofula	3,320	1.4
Utapljanje, nesreće i ubojstva	2,889	1.3

Tablica 1.1: Broj smrti različitih uzroka sa odgovarajućim udjelom od ukupnog broj smrtnih slučajeva ([5], [7]).

Uzrok	Broj smrti	%
Moždani udar	1306	5.587
Kamenac	38	0.166
Smrt na ulici	243	1.060
Giht	134	0.585
Glavobolja	51	0.222
Žutica	998	4.353
Latargičnost	67	0.292
Ludilo	155	0.676
Izgladnjelost	528	2.308
Dječja paraliza	423	1.845
Krvarenja	201	0.877
Išijas	5	0.220
Ukupno	4149	18.191

Tablica 1.2: (Izvor: Graunt [7]) Smrt uzrokovana različitim bolestima.

Ta promatranja mogu se smatrati prvim pristupom teoriji "competing risk", teorija koja je danas prihvaćena među modernim epidemiolozima.

1.2 Determinističi model

Teorijskim pristupom posljedica bolesti, konkretno vezano za velike boginje, bavio se Daniel Bernoulli gotovo cijelo stoljeće nakon Grauntove analize. Boginje su tada bile proširene diljem Europe i zaražen je velik postotak populacije; odgovorne su za 10% smrti kod maloljetnika (Tablica 1.3). Oni koji su preživjeli razvili su imunitet na bolest, ali sa fizičkim posljedicama do kraja života. Godine 1760. Bernoulli je predstavio svoj rad „Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérolae et des avantages de l'inoculation pour la prévenir" ([2]) Francuskoj Kraljevskoj akademiji znanosti u Parizu s namjerom pokazati da cijepljenje, virusom izvučenim iz pacijenta sa blagim oblikom boginja, smanjuje smrtnost i povećava populaciju Francuske. Bernoullijev argument je prepoznat kao sljedeći problem u *competing risk* teoriji.

Pretpostavimo prvo da je parametar koji opisuje rast mortaliteta grupe ljudi rođenih odeđene godine jednak $\mu(t)$, gdje je t godina života. Zatim, definirajmo početnu populaciju sa $\xi(0) \equiv \xi_0$, koja za godinu t zadovoljava jednadžbu

$$\dot{\xi}(t) = -\mu(t)\xi(t)$$

Dob	$\xi_\beta(t)$	$z(t)$	$x(t)$	Incident zaraze	Kumulativna smrt (boginje)	Godišnja smrtnost	Godišnja smrtnost (boginje)
0	1,300	0	1,300				
1	1,000	104	896	137	17.1	300	17.1
2	855	170	685	99	29.5	145	12.4
3	798	227	571	78	39.2	57	9.7
4	769	275	485	66	47.5	38	8.3
5	732	316	416	56	54.5	28	7
6	710	351	359	48	60.5	22	6
7	692	381	311	42	65.7	18	5.2
8	680	408	272	36	70.2	12	4.5
9	670	433	237	32	74.2	10	4
10	661	453	208	28	77.7	9	3.5
11	653	471	182	24.4	80.7	8	3
12	646	486	160	21.4	83.4	7	2.7
13	640	500	140	18.7	85.7	6	2.3
14	634	511	123	16.6	87.8	6	2.1
15	628	520	108	14.4	89.6	6	1.8
16	622	528	94	12.6	91.2	6	1.6
17	616	533	83	11	92.6	6	1.4
18	610	538	72	9.7	93.8	6	1.2
19	604	541	63	8.4	94.8	6	1
20	598	542	56	7.4	95.7	6	0.9
21	592	543	48.5	6.5	96.6	6	0.8
22	586	543	42.5	5.6	97.2	6	0.7
23	579	542	37	5	97.8	7	0.6
24	572	540	32.4	4.4	98.3	7	0.5

Tablica 1.3: (Izvor: Bernoulli [2]) Populacija zaražena velikim boginjama do 24. godine starosti. Bernoulli je za parametre uzeo $\alpha = \beta = 1/8$.

čije je rješenje

$$\xi(t) = \xi(0) \exp\left(- \int_0^t \mu(u)du \right) \equiv \xi(0)e^{-M(t)} \tag{1.1}$$

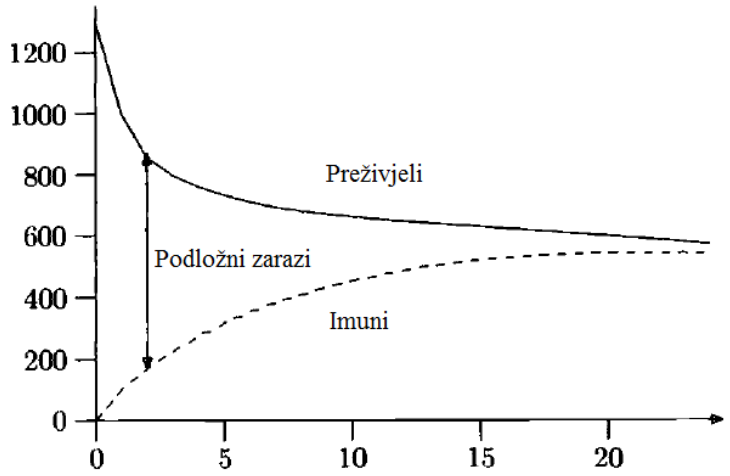
gdje je $M(t)$ kumulativna opasnost od oboljenje. Uzmimo sada drugu grupu za koju gledamo koeficijent $\mu(t)$ kao i prije i dodatnu opasnost (infekcija), npr. boginje sa parametrom koji opisuje rast infekcije β po pojedincu u jedinici vremena. Pojedinac će biti zaražen samo jednom sa dva moguća ishoda. Smrt sa vjerojatnošću α ili imunitet za ostatak života sa vjerojatnošću 1–α. Označimo broj ljudi koji su u godini t podložni zarazi sa $x(t)$ i uku-

pan broj preživjelih (razvili su imunitet ili nisu bili zaraženi) sa $\xi_\beta(t)$, grafički prikazano na (Slici 1.1). Da pojednostavimo matematiči model, pretpostavimo da pojedinac, nakon zaraze, odmah ili umire ili razvija imunitet. Tada za dio populacije podložan zarazi $x(t)$ i dio koji je razvio imunitet $z(t) \equiv \xi_\beta(t)$–$x(t)$ vrijedi

$$\dot{x}(t) = -(\mu(t) + \beta)x(t)$$

i

$$\dot{z}(t) = -\mu(t)z(t) + (1 - \alpha)\beta x(t)$$



Slika 1.1: Preživjeli ξ_β (—) i imuni z (- - -) uz početne uvjete iz (Tablice 1.3). Broj osoba starosti t podložnih zarazi su $x(t) = \xi_\beta(t) - z(t)$.

Te linearne jednadžbe rješavamo pomoću integrirajućih multiplikatora. Koristimo $M(t)$ kao i ranije i $x(0) = \xi_\beta(0) = \xi(0) = \xi_0$ imamo

$$\frac{d}{dt}(e^{M(t)+\beta t}x(t)) = 0,$$

stoga je

$$x(t) = \xi_0 e^{-M(t)}e^{-\beta t},$$

i

$$\frac{d}{dt}(e^{M(t)}z(t)) = (1 - \alpha)\beta e^{m(t)}x(t) = (1 - \alpha)\beta\xi_0 e^{-\beta t}.$$

Integriranjem na (0,t) i pojednostavljanjem dobivamo

$$\begin{aligned}\xi_\beta(t) &= e^{-M(t)}\xi_0[e^{-\beta t} + (1-\alpha)(1-e^{-\beta t})] \\ &= \xi(t)(1-\alpha+\alpha e^{-\beta t}),\end{aligned} \tag{1.2}$$

koristeći (1.1). Primjetimo da je $\xi(t) = \xi_0(t)$ kada je parametar infekcije $\beta = 0$. Iz jednadžbe (1.2) vidimo broj preživjelih u populaciji do godine t sa ($\beta > 0$) i bez ($\beta = 0$) velikih boginja. Bernoulli je to iskoristio u formi

$$\xi(t) = \frac{\xi_\beta(t)}{1-\alpha+\alpha e^{-\beta t}} \tag{1.3}$$

da bi odredio broj preživjelih $\xi(t)$ u „stanju bez boginja“ bazirano na Halleyevim podacima iz Wroclawa. Ta procjena zahtjevala je parametre α i β; nakon računa sa podacima koje je prikupio iz različitih područja, Bernoulli je procijenio $\alpha = \beta = 0.125$. Koristeću takvu procjenu u (1.3) dobivamo podatke iz zadnjeg stupca (Tablice 1.3), a ostali stupci su izvedeni iz tih i Halleyevih podataka. Možemo primjetiti, prihvatimo li Bernoullijeve pretpostavke, da su boginje uzrokovale između 10% i 40% smrti kod populacije između 2 i 23 godine.

Pretpostavimo da je Bernoulli prikupio podatke za svoj $\xi(\cdot)$ iz (1.3) za "stanje bez boginja" sa mortalitetom sličnim $\mu(\cdot)$ i to u području iz kojeg je Haley izvukao svoje podatke (stupac 2 (Tablice 1.3)). Tada promatrajući jednadžbu (1.2) za vremena $t = t'$ i $t = t' + 1$ dobivamo

$$\Delta(\xi_\beta(t')/\xi(t')) \equiv \frac{\xi_\beta(t')}{\xi(t')} - \frac{\xi_\beta(t'+1)}{\xi(t'+1)} = \alpha(1-e^{-\beta})e^{-\beta t'},$$

pa imamo

$$\ln \Delta(\xi_\beta(t')/\zeta(t')) = -(a+\beta t'),$$

gdje je $a = -\ln[\alpha(1-e^{-\beta})]$. Ovo je najjednostavniji način kako izraziti (1.2) u korist određivanja β i α parametra na danim podacima. Sve što je Bernoulli mogao napraviti je predstaviti prednosti cijepljenja (smanjenja broja smrti uzrokovanih boginjama) bazirane na njegovom modelu. Moramo uzeti u obzir da je rizik smrti od boginja, prikazano u (Tablici 1.1), zapravo $100/1300 \approx 7.7\%$ veća jer je populacija Londona iz koje je Graunt vukao svoje podatke sadržavala više migranata nego Breslau (današnji Wroclaw). Halley je uzeo podatke iz Wroclawa koji je u to doba imao manje migranata pa je imao veći postotak smrti kod djece; boginje su opasnije bile za djecu nego za odrasle.

1.3 Zakon o djelovanju masa

Zakon o djelovanju masa ima široku primjenu u znanosti. U kemiji za ideju da na reakciju utječe količina reaktanata zaslužan je Boyle (oko 1674. godine). Oko 1800. godine, C. L. Berthollet je naglasio važnost mase ili koncentracije materije u kemijskoj reakciji, ali to

nije bilo prihvaćeno još pola stoljeća. Konačno, Guldberg i Waag (1864-1867) zaključuju da za homogeni sustav brzina kemijske reakcije je proporcionalna produktu aktivne mase ili koncentracije reaktanata.

Primijenimo li to na proces populacije, ako su pojedinci u populaciji izmješani homogeno, mjera interakcije između dvije podgrupe populacije je proporcinalna produktu broja ljudi u svakoj podgrupi. U svakoj populaciji moguće je da se paralelno događa nekoliko procesa u kojem se slučaju broj ljudi u podgrupama iz različitih procesa zbraja. Tako u slučaju modeliranja u epidemiologiji zakon primjenjujemo na mjeru tranzicije pojedinaca između grupa populacije, npr. oni koji su podložni zarazi, nakon kontakta sa zaraženima sami postaju zaraženi. Kao drugi paralelni proces možemo promatrati tranziciju između zaraženih i preživjelih, tj. onih koji su razvili imunitet.

Poglavlje 2

Deterministički modeli

U deterministčkim modelima broj ljudi koji su podložni zarazi, zaraženi i izdvojeni (preživjeli zarazu i razvili imunitet, izolirani ili umrli) modeliramo funkcijom sa diskretnim vremenom $t = 0, 1, 2, ...$ ili diferencijabilnom funkcijom neprekidnog vremena $t \geq 0$. Takva aproksimacija dopušta nam izvod diferencijalnih jednadžbi koje modeliraju proces. Evolucija epidemiološkog procesa je deterministička u smislu da ne dopuštamo nasumičnost; sustav se razvija prema zakonima sličnim onima kod dinamičkih sustava. Uobičajeno je interpretirati rezultat determinističkog procesa kao aproksimaciju očekivanja slučajnog procesa. Slijede nekoliko primjera takvih modeliranja.

2.1 Jednostavna epidemija u neprekidnom vremenu

Populacija jednostavne empidemije sastoji se samo od onih koji su podložni zarazi i zaraženih. Jednom kada se osoba zarazi ostaje u tom stanju neodređeno dugo. Na jednostavnu epidemiju možemo gledati na sljedeći način:

(a) rizik od zaraze je velik, ali posljedice nisu ozbiljne tako da zaraženi ostaju u kontaktu sa podložnima zarazi cijelo vrijeme $t \geq 0$;

(b) zaraženi šire zarazu do kraja epidemije (kada je cijela populacija zaražena).

Primjer za jednostavnu epidemiju je prehlada koja traje nekoliko dana. Ovakav model identičan je logističkom modelu rasta populacije kojeg je modelirao Verhulst (1838.).
Neka je ukupna populacija zatvorena

$$x(t) + y(t) = N \quad (\text{ za svaki } t \geq 0)$$

gdje $x(t)$ i $y(t)$ označavaju broj ljudi podložnih zarazi i zaraženih u vremenu t sa početnim vrijednostimatr $(x(0), y(0)) = (x_0, y_0)$, $y_0 \geq 1$. Zatim, pretpostavimo li da se pojedinci

populacije miješaju homogeno, možemo zapisati

$$\frac{dy}{dt} = \beta xy = \beta y(N - y), \tag{2.1}$$

gdje β označava parametar infekcije. Ovakva diferencijalna jednadžba, poznata kao jednadžba logističkog rasta, rješiva je jer imamo

$$\frac{dy}{y(N-y)} = \Big(\frac{1}{y} + \frac{1}{N-y}\Big)\frac{dy}{N} = \beta dt$$

pa integriranjem na $(0, t)$,

$$\ln \frac{y(t)}{N - y(t)} - \ln \frac{y_0}{N - y_0} = \beta N t.$$

Stoga imamo,

$$y(t) = \frac{y_0 N}{y_0 + (N - y_0)e^{-\beta N t}}. \tag{2.2}$$

Kada pustimo $t \to \infty$ za jednadžbu (2.2) vrijedi $y(t) \to N$ pa prema našem modelu svi pojedinci populacije će se prije ili kasnije zaraziti i time završava jednostavna epidemija. U ovakovom modelu vrijedi $x(t) > 0$ i $y(t) > 0$ za svaki konačni $t > 0$ pa nam se nameće sljedeće pitanje; kada možemo reći da je epidemija završila u praktičnom smislu. Mogli bi postaviti kraj epidemije za $T_i \equiv \inf\{t : y(t) > N - 1\}$, tj. kada je broj zaraženih jako blizu konačnom broju zaraženih. Kako funkcija $y(\cdot)$ ima pozitivnu derivaciju za konačni t, T_1 je odreden s $y(T_1) = N - 1$. Sada iz (2.2) slijedi

$$\frac{y_0 N}{y_0 + (N - y_0)e^{-\beta N T_1}} = N - 1$$

pa je

$$T_1 = \frac{1}{\beta N} \ln\Big(\frac{(N-1)(N-y_0)}{y_0}\Big). \tag{2.3}$$

U (Tablici 2.1) opisan je T_1 za različite vrijedosti y_0 kada je $N = 24, 50, 100, 1000$, a $\beta = 1/N$.

Primjetimo da porastom y_0 od 1 do $\frac{1}{2}N$ vrijeme T_1 potrebno da se dostigne $N - 1$ se prepolavlja, što slijedi iz simetrije $y = \frac{1}{2}N$ derivacije u (2.1). Također, kako N raste od 24 do 1000 tako T_1 raste sporo, što vidimo iz (2.3), $T_1 = O((\ln N)/\beta N)$.

Uzmemo li dan kao vremensku jedinicu i razred sa 50 učenika od kojih jedan ima prehladu, infekcija (prehlada) će se proširiti na cijeli razred u manje od osam dana ako je $\beta N = O(1)$

y_0	24	50	100	1000
1	6.2710	7.7836	9.1902	13.8135
10	3.3979	5.2781	6.7923	11.5019
$\frac{1}{2}N$	3.1355	3.8918	4.5951	6.9068

Tablica 2.1: T_1 određen koristeći $y(T_1) = N - 1$ kada je $\beta = 1/N$.

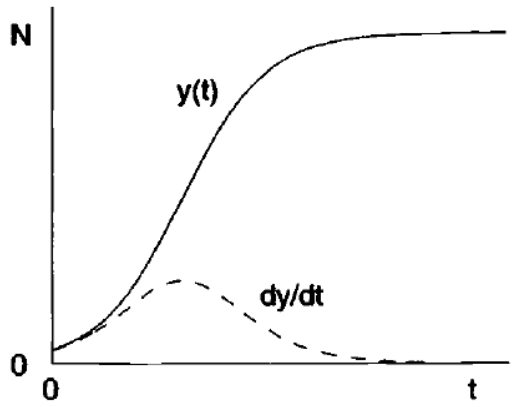
Ponekada epidemiolozi proučavaju epidemijsku krivulju, koja pokazuje brzinu stvaranja zaraženih pojedinaca, ovdje dy/dt. Iz (2.2) vidimo da vrijedi

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\beta N^2 y_0 (N - y_0) e^{\beta N t}}{[y_0 e^{\beta N t} + (N - y_0)]^2} = \frac{\beta y_0 (N - y_0)}{[\cosh \beta N t + (1 - 2y_0/N) \sinh \beta N t]^2} \tag{2.4}$$

Maksimum se postiže u

$$t = \frac{1}{\beta N} \ln \frac{N - y_0}{y_0}.$$

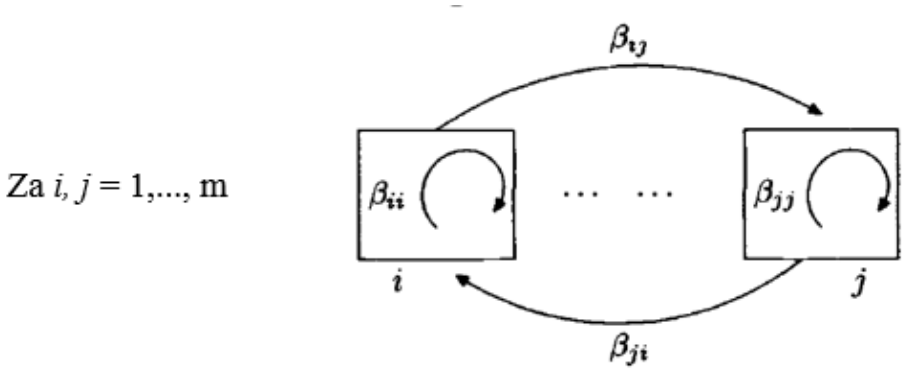
U tom trenutku imamo $x(t) = y(t) = \frac{1}{2}N$, i $(dy/dt) = \beta(\frac{1}{2}N)^2$. Graf na (Slici 2.1) pokazuje rješenje jednadžbi (2.4) i pripadnu epidemijsku krivulju za deterministički model jednostavne epidemije.



Slika 2.1: Broj zaraženih $y(t)$ i brzina širenja zaraze dy/dt za jednostavnu epidemiju

2.2 Jednostavna epidemija u miješanim grupama

U ovom dijelu proučavamo zatvorenu populaciju koja je podijeljena na m grupa veličine $N_1, N_2, ..., N_m$ od kojih svaka može sadržavati jednostavnu epidemiju. Pretpostavimo da su te grupe u međusobno kontaktu na sljedeći način. Umjesto jednog parametra infekcije β kao što imamo u (2.1) sada gledamo, za pojedinca iz $j-te$ grupe podložnog zarazi zaraženog od strane zaraženog pojedinca iz $i-te$ grupe, parametre zaraze β_{ij} za svaki par; za $i = j$ neka je $\beta_j = \beta_{jj}$ $(j = 1, 2, ..., m)$. Slika ispod ilustrira model



Slika 2.2: Prikaz infekcije u grupama sa interakcijom.

Neka $x_j(t)$ označava broj pojedinaca podložnih zarazi, a $y_j(t)$ broj zaraženih u svakoj od grupa $j = 1, 2, ..., m$. Tada pri širenju infekcije, unutar i između grupa, jednadžbu (2.1) možemo generalizirati sustavom jednadžbi

$$\frac{dy_j}{dt} = \beta_j y_j x_j + \sum_{i \neq j} \beta_{ij} y_i x_j \quad (j = 1, 2, ..., m) \tag{2.5}$$

za koje imamo početne uvjete $y_j(0) = y_{j0}$ i $x_j(0) = N_j - y_{j0}$.

Te jednadžbe možemo riješiti numerički, ali eksplicitne rezultate dobivamo samo ako parametri i početni uvjeti imaju relativno jednostavnu strukturu. Npr. možemo uzeti $\beta_j = \beta$ (za svaki j) i $\beta_{ij} = \beta\kappa$ za $\kappa \neq 1$ za infekciju između različitih grupa. Tada (2.5) postaje

$$\frac{dy_j}{dt} = \beta(N_j - y_j)\left(y_j + \sum_{i \neq j} \kappa y_i\right) \quad (j = 1, 2, ..., m),$$

a uzmemo li $N_j = N$ (za svaki j), imamo

$$\frac{dy_j}{dt} = \beta(N - y_j)\left(y_j + \sum_{i \neq j} \kappa y_i\right) \quad (j = 1, 2, ..., m). \tag{2.6}$$

Ako su svi početni uvjeti $y_{j0} = y_0$ jednaki ovaj sustav jednadžbi možemo reducirati na jednu jednadžbu

$$\frac{dy}{dt} = \beta(N-y)y[1+(m-1)\kappa] = \beta'(N-y)y$$

gdje je $\beta' \equiv \beta[1+(m-1)\kappa]$ i

$$y(t) = y_1(t) = ... = y_m(t) = \frac{y_0 N}{y_0 + (N-y_0)e^{-\beta' NT}}$$

što je konzistentno sa (2.2) kada je $m = 1$.

Sada ćemo pokazati da ako imamo različite y_{j0}, ali $N_j = N$ za svaki j tada postoji eksplicitno parametarsko rješenje za (2.6) za $y_j(t)$. Uvedimo sljedeću supstituciju; $\tau = \beta t$, $a = 1+(m-1)\kappa$ i $x_j = N - y_j$. Tada (2.6) postaje

$$\frac{d}{d\tau}\ln x_j = x_j + \kappa \sum_{i\neq j} x_i - Na \quad (j = 1, ..., m). \tag{2.7}$$

Dodatne transformacije $U_j = e^{aN\tau}(x_j/N)$ i $\nu = (1-e^{-aN\tau})/a$ dovode nas do

$$\frac{d}{d\nu}\ln U_j = U_j + \kappa \sum_{i\neq j} U_i \quad (j = 1, ..., m), \tag{2.8}$$

ili u terminima m vektora $\mathbf{U}$, $\ln \mathbf{U}$ i $m \times m$ matrice $\mathbf{B} = (b_{ij})$

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \\ \vdots \\ U_m \end{pmatrix}, \quad \ln \mathbf{U} = \begin{pmatrix} \ln U_1 \\ \ln U_2 \\ \vdots \\ \ln U_m \end{pmatrix}, \quad \mathbf{B} = \begin{pmatrix} 1 & \kappa & \dots & \kappa \\ \kappa & 1 & \dots & \kappa \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \kappa & \kappa & \dots & 1 \end{pmatrix},$$

gdje za $\ln \mathbf{U}$ vrijedi

$$\frac{d}{d\nu}\ln \mathbf{U} = \mathbf{B}\mathbf{U}. \tag{2.9}$$

Primjetimo da za $t = 0$, $\tau = 0$, $\nu = 0$ i $x_{j0} = N - y_{j0} \equiv NU_j(0)$.

Gornju matričnu jednadžbu možemo riješiti na sljedeći način. Prvo iskoristimo inverz od $\mathbf{B}$ koji je jednak $\mathbf{B^{-1}} = (b^{ij})$ (uz pretpostavku da je $\det(\mathbf{B}) \neq 0$) da bi dobili

$$\frac{d}{d\nu}\mathbf{B}^{-1}\ln \mathbf{U} = \mathbf{U},$$

tj.

$$\frac{d}{d\nu}\sum_{i=1}^{m} b^{ji}\ln U_i = U_j \quad (j = 1, ..., m).$$

Definirajmo $\mathbf{X}$ kao $\ln \mathbf{X} = \mathbf{B}^{-1} \ln \mathbf{U}$ tako da vrijedi $\ln \mathbf{U} = \mathbf{B} \ln \mathbf{X}$. Te relacije ekvivalntne su

$$X_j = \prod_{i=1}^{m} U_i^{b^{ji}} \text{ i } U_j = \prod_{i=1}^{m} X_i^{b^{ji}}, \tag{2.10}$$

odakle slijedi

$$\frac{d}{dv} \ln X_j = \ln U_j = \prod_{i=1}^{m} X_i^{b^{ji}} = (X_1 ... X_m)^{\kappa} X_j^{1-\kappa}$$

Tada za svaki $j = 1, ..., m$ vrijedi

$$X_j^{\kappa-2} \frac{dX_j}{dv} = \left(\prod_{i=1}^{m} X_i \right)^{\kappa} \equiv F(v). \tag{2.11}$$

Pri integraciji imamo

$$X_j^{\kappa-1}(v) - X_j^{\kappa-1}(0) = (\kappa - 1) \int_0^v F(u) du \equiv G(v),$$

ili

$$X_j(v) = \left[X_j^{\kappa-1}(0) + (\kappa - 1) \int_0^v F(u) du \right]^{1/(\kappa-1)} = \left[X_j^{\kappa-1}(0) + G(v) \right]^{1/(\kappa-1)}$$

gdje je $X_j(0) = \prod_{i=1}^{m} U_i^{b^{ji}}(0) = \prod_{i=0}^{m} (x_{j0}/N)^{b^{ji}}$. Sada iz (2.10), za svaki $j = 1, ..., m$

$$U_j(v) = \left(\prod_{i=1}^{m} X_i^{\kappa} \right) X_j^{1-\kappa} = \frac{F(v)}{X_j^{\kappa-1}(0) + G(v)}.$$

Iz (2.11) imamo

$$F(v) = \prod_{j=1}^{m} \left[X_j^{\kappa-1}(0) + G(v) \right]^{\kappa/(\kappa-1)} = \frac{1}{\kappa - 1} \frac{dG}{dv},$$

gdje je

$$v = \frac{1 - e^{-aN\beta t}}{a} = \frac{1}{\kappa - 1} \int_0^G \prod_{j=1}^{m} \left[X_j^{\kappa-1}(0) + g \right]^{\kappa/(1-\kappa)} dg$$

tako da je vrijeme dano parametarski preko G. Sada možemo pronaći rješenje za $U_j(v)$, tj. za $y_j = N - Ne^{-aN\beta t} U_j$.

Ovi izvodi pojednostavljuju se u slučaju kada uzimamo $y_{10} = 1$ i $y_{j0} = 0$ za $j = 2, ..., m$ pa su $y_j(t)$ za $j = 2, ..., m$ jednaki za $t \geq 0$, a jednadžba (2.7) se reducira na sljedeće dvije

$$\frac{d\ln x_1}{d\tau} = x_1 + (m-1)\kappa x_2 - Na,$$
$$\frac{d\ln x_2}{d\tau} = \kappa x_1 + [1 + (m-2)\kappa]x_2 - Na.$$

Korištenje transformacija kao u (2.8) dovodi nas do

$$\frac{d}{d\nu}\begin{pmatrix}\ln U_1\\ \ln U_2\end{pmatrix} = \begin{pmatrix}1 & (m-1)\kappa\\ \kappa & 1+(m-2)\kappa\end{pmatrix}\begin{pmatrix}U_1\\ U_2\end{pmatrix} = \mathbf{B}\begin{pmatrix}U_1\\ U_2\end{pmatrix}$$

Primjetimo da je

$$\mathbf{B^{-1}} = \frac{1}{K}\begin{pmatrix}1+(m-2)\kappa & -(m-1)\kappa\\ -\kappa & 1\end{pmatrix}$$

gdje je

$$K \equiv \det(\mathbf{B}) = 1 + (m-2)\kappa - (m-1)\kappa^2 = (1-\kappa)[1+(m-1)\kappa],$$

pa tako imamo

$$X_1 = U_1^{[1+(m-2)\kappa]/K} U_2^{-(m-1)\kappa/K},$$
$$X_2 = U_1^{-\kappa/K} U_2^{1/K}.$$

Slijedi da za $t = 0, \nu = 0$ imamo

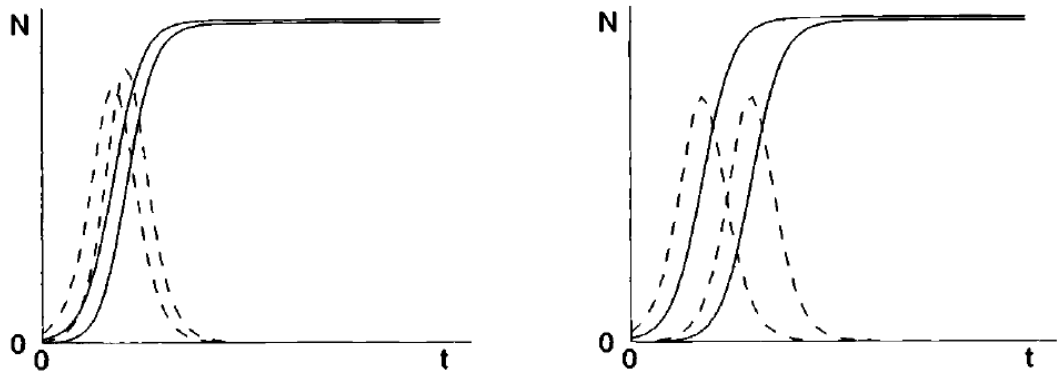
$$X_1(0) = U_1^{[1+(m-2)\kappa]/K}(0) U_2^{-(m-1)/K}(0) = (1-N^{-1})^{[]1+(m-2)\kappa]/K},$$
$$X_2(0) = U_1^{-\kappa/K}(0) U_2^{1/K}(0) = (1-N^{-1})^{-\kappa/K}.$$

Stoga imamo

$$X_1(\nu) = \left((1-N^{-1})^{-1+\{\kappa/[1+(m-1)\kappa]\}} + G(\nu)\right)^{1/(\kappa-1)},$$
$$X_2(\nu) = \left((1-N^{-1})^{-1/[1+(m-1)\kappa]} + G(\nu)\right)^{1/(\kappa-1)},$$

gdje je

$$\nu = \frac{1-e^{-aN\beta t}}{a} = \frac{1}{\kappa-1}\int_0^{G(\nu)} \left((1-N^{-1})^{-1+\{\kappa/[1+(m-1)\kappa]\}} + g\right)^{\kappa/(1-\kappa)} \times \left((1-N^{-1})^{-1/[1+(m-1)\kappa]} + g\right)^{\kappa/(1-\kappa)} dg \qquad (2.12)$$
$$= \frac{1}{\kappa-1}\int_0^{G(\nu)} [(\alpha_1+g)(\alpha_2+g)]^{\kappa/(1-\kappa)} dg.$$



Slika 2.3: Broj zaraženih y_1 i y_2(—) i brzina širenja infekcije $\dot{y}_1$ i $\dot{y}_2$ (- - -), za jednostavnu epidemiju između dvije grupe, sa početnim uvjetima $x_1(0) = x_2(0) = N, y_1(0) = 1$ i $y_2(0) = 0$

Za bilo koje vrijeme ν, $G(\nu)$ je poznati zbog (2.12) pa tako onda i $X_1(\nu)$ i $X_2(\nu)$. Iz njih dobivamo $U_1(\nu)$ i $U_2(\nu)$ kao $U_1 = X_1 X_2^{(m-1)\kappa}$ i $U_2 = X_1^{\kappa} X_2^{1+(m-2)\kappa}$ pa prema tome i x_j i $y_j = N - x_j$ (za $j = 1, 2$).
Iz slike 2.4 vidimo širenje infekcije u populaciji sa dvije jednako velike grupe. Za veliki κ kao u slučaju (a), širenje infekcije se preklapa i jedna drugu pojačavaju, dok se u slučaju (b) epidemija događa puno sporije.

2.3 Općenita epidemija u homogenoj populaciji

U klasičnom primjeru epidemije kojega smo do sada opisivali za veličinu populacije N smo pretpostavili da je fiksna, ali zaraženi dio populacije može umrijeti, može biti izoliran te može preživjeti i postati imun na zarazu. Pojedinci u populaciji su pobrojani po statusu zdravlja, sa $x(t)$ smo označili podložne zarazi, sa $y(t)$ zaražene i sa $z(t)$ izdvojene (mrtvi, izolirani ili preživjeli koji su razvili imunitet, znači imuni). Očito $x(t)$ ne može rasti, $z(t)$ se ne može smanjivati i vrijedi $x(t) + y(t) + z(t) = N$ za svaki $t \geq 0$. Diferencijalna jednadžba koja opisuje $x(t)$ je

$$\frac{dx}{dt} = -\beta xy, \tag{2.13}$$

gdje je $\beta \geq 0$ parametar infekcije kao i prije, a $(x, y, z)(0) = (x_0, y_0, z_0)$ uz $y_0 \geq 1, z_0 = 0$. Broj zaraženih pojedinaca raste istom stopom, kako broj podložnih zarazi opada, a

smanjuje se kako broj izdvojenih raste (smrt, izolacija ili stvaranja imuniteta) po stopi broja stanovnika $\gamma > 0$ tako da vrijedi

$$\frac{dy}{dt} = \beta xy - \gamma y. \tag{2.14}$$

Konačno, broj izdvojenih povećava se jednakom stopom kao i opadanje broja zaraženih pa opet imamo jednakost

$$\frac{dz}{dt} = \gamma y. \tag{2.15}$$

Primjetimo da vrijedi $(d/dt)(x(t)+y(t)+z(t)) = 0$, što je konzistentno sa fiksnim brojem populacije N.

U svojem prvom zajedničkom radu "A contribution to the mathematical theory of epidemics", Kermack i McKendrick (1927 [10]) pretpostavili su da ove jednadžbe predstavljaju jednostavan model koji opisuje tok epidemije. Jednadžbe (2.13) i (2.15) možemo zapisati kao

$$\frac{1}{x} \cdot \frac{dx}{dt} = -\frac{\beta}{\gamma} \cdot \frac{dz}{dt} = -\frac{1}{\rho} \cdot \frac{dz}{dt}, \tag{2.16}$$

gdje je $\rho \equiv \gamma/\beta$ relativan parametar rasta izdvojenih. Integracijom ove diferencijalne jednadžbe, koristeći početne uvjete x_0 i $z_0 = 0$ dolazimo do oblika

$$x(t) = x_0 e^{-z(t)/\rho}. \tag{2.17}$$

Jednadžbe (2.13) i (2.15) pokazuju da za $x(t)$ i $y(t)$ vrijedi

$$\frac{dy}{dx} = \frac{\frac{dy}{dt}}{\frac{dx}{dt}} = \frac{\beta xy - \gamma y}{-\beta xy} = \frac{\beta y(x - \frac{\gamma}{\beta})}{-\beta yx} = -1 + \frac{\rho}{x},$$

pa onda itegriranjem dolazimo do

$$x(t) + y(t) - \rho \ln x(t) = x_0 + y_0 - \rho \ln x_0 \tag{2.18}$$

U području u kojem su x, y i z nenegativni za jednadžbu (2.14) vrijedi $\dot{y} \geq -\gamma y$, što zapravo povlači $y(t) \geq y_0 e^{-\gamma t} > 0$ (za svaki $0 < t < \infty$). Slično, $\dot{x} \geq -\beta x(x_0 + y_0)$ pa tako i $x(t) \geq x_0 e^{-\beta(x_0+y_0)t} > 0$ (za svaki $0 < t < \infty$). No iz (2.13) znamo da $x(t)$ strogo pada za svaki takav t. Posljedica toga je da $x(t)$ i $z(t)$ pa tako i $y(t)$ konvergiraju k x_∞, z_∞ i y_∞ kada $t \to \infty$, a $y_\infty = 0$ jer bismo inače imali $\lim_{t\to\infty} \dot{z} > 0$. Iz (2.17) imamo

$$\begin{aligned}
&x_\infty = x_0 e^{-z_\infty/\rho} \\
&\Rightarrow \ln x_\infty = \ln x_0 + \frac{-z_\infty}{\rho} \\
&\Rightarrow z_\infty = \rho[\ln x_0 - \ln x_\infty] \\
&(2.18) \Rightarrow z_\infty = x_0 + y_0 - x_\infty - y_\infty
\end{aligned}$$

. Posljedica (2.17) i (2.18) je $z_\infty \leq x_\infty + y_\infty = N < \infty,\ x_\infty > 0$. Nadalje, jednadžba (2.14) povlači da je $\dot{y}$ monotono padajuća funkcija, tj. monotono padajuća je za svaki $t > 0$ ako i samo ako je $x_0 \leq \gamma/\beta = \rho$.

Kermack i McKendrickov rezultat možemo zapisati u obliku teorema.

Teorem 2.3.1. *Neka je općenita epidemija opisana diferencijalnim jednadžbama (2.13)-(2.15) uz početne uvjete* $(x_0, y_0, 0)$*, gdje je* $x_0 + y_0 = N$*.*

(i) (Preživljavanje i ukupan broj). Kako funkcije $x(t), y(t)$ *i* $z(t)$ *imaju limese zbog diskretnih vrijednosti koje poprimaju, one postaju konstantne za dovoljno veliki t pa možemo reći da se zaraza prestala širiti u jednom trenutku. Tada pozitivan broj* x_∞ *ljudi podložnih zarazi ostane ne zaražen. Konačan broj* z_∞ *izdvojenih jednak je* $x_0 + y_0 - x_\infty$ *i jedinstveni je korijen jednadžbe*

$$N - z_\infty = x_0 + y_0 - z_\infty = x_0 e^{-z_\infty/\rho}, \tag{2.19}$$

gdje je $y_0 < z_\infty < x_0 + y_0$*, a* $\rho = \gamma/\beta$ *je relativni parametar rasta izdvojenih. Već smo naveli da se zaraza prestala širiti pa zapravo imamo* $y_\infty = 0$*.*

(ii) (Teorem o pragu). Broj $y(t)$ *zaraženih monotono opada ako i samo ako je* $x_0 \in \rho$*. Inače dolazi do početnog izbijanja zaraze, tj.* $y' > 0$ *za male t.*

(iii) (Drugi teorem o pragu). Ako x_0 *premaši* ρ *za mali broj* ν *i ako je početni broj zaraženih* y_0 *malen u usporedbi sa* ν *tada konačan broj ljudi koji su ostali podložnih zarazi iznosi otprilike* $\rho - \nu$*, a* $z_\infty \approx 2\nu$*.*

Važnost ovog teorema, u doba kada je objavljen, bila je u tome što je govorio da izbijanje zaraze koja zahvaća veći dio populacije i zadovoljava jednostavan model se ne mora proširiti na sve pojedince podložne zarazi. Ovakvo što možemo očekivati, na primjer, u gradu sa velikom populacijom, tj. dovoljno veliki početni broj ljudi podložnih zarazi. Ovi zaključci konzistentni su sa promatranjima, koje je Hamer 1906 naveo u svojim predavanjima ([8]).

Ostaje nam dokučiti dio (iii) Teorema. Kermack i McKendrick učinili su to pronalaženjem aproksimacije $x(t)$ kao eksplicitne funkcije ovise o t. Primjetimo da supstitucija iz (2.17) u (2.15), zajedno sa ograničenjem na veličinu populacije, donosi

$$\frac{dz}{dt} = \gamma(N - z(t) - x_0 e^{-z(t)/\rho}).$$

Ova diferencijalna jednadžba nema eksplicitno rješenje. Iskoristimo li jednakost $e^{-u} = 1 - u + \frac{1}{2}u^2 + O(u^3)$, ne uzimajući u obzir zadnji dio, dobivamo

$$\frac{dz}{dt} \approx \gamma\left[N - x_0 + z\left(\frac{x_0}{\rho} - 1\right) - \frac{z^2 x_0}{2\rho^2}\right] \tag{2.20}$$

što možemo riješiti. Prvo izrazimo desnu stranu kao

$$\frac{dz}{dt} \approx \frac{\rho^2\gamma}{2x_0}\left[(N-x_0)\frac{2x_0}{\rho^2} + \left(\frac{x_0}{\rho}-1\right)^2 - \left(\frac{x_0}{\rho^2}\left[z - \frac{\rho^2}{x_0}\left(\frac{x_0}{\rho}-1\right)\right]\right)^2\right]. \tag{2.21}$$

Postavimo sada

$$\alpha = \left[\frac{2x_0}{\rho^2}(N-x_0) + \left(\frac{x_0}{\rho}-1\right)^2\right]^{\frac{1}{2}} \tag{2.22}$$

pa imamo

$$\frac{dz}{dt} \approx \frac{\rho^2\gamma}{2x_0}\left[\alpha^2 - \left(\frac{x_0}{\rho^2}\left[z - \frac{\rho^2}{x_0}\left(\frac{x_0}{\rho}-1\right)\right]\right)^2\right]. \tag{2.23}$$

Uvedimo sada supstituciju

$$\alpha\tanh\nu = \frac{x_0}{\rho^2}\left[z - \frac{\rho^2}{x_0}\left(\frac{x_0}{\rho}-1\right)\right]$$

gdje u trenutku $t = 0$, $z_0 = 0$, tako da je $\alpha\tanh\nu_0 = -[(x_0/\rho) - 1]$. Sada možemo tu supstituciju uvesti u (2.23)

$$\frac{dz}{dt} \approx \frac{\rho^2\gamma}{2x_0}(\alpha^2 - \alpha^2\tanh^2\nu) = \frac{\rho^2}{x_0}\alpha\mathrm{sech}^2\nu\frac{d\nu}{dt}.$$

Dolazimo do

$$\frac{d\nu}{dt} \approx \frac{1}{2}\gamma\alpha, \quad \text{pa je} \quad \nu \approx \frac{1}{2}\gamma\alpha t + \nu_0$$

i

$$z(t) \approx \frac{\rho^2}{x_0}\left(\frac{x_0}{\rho}-1\right) + \frac{\alpha\rho^2}{x_0}\tanh\left(\frac{1}{2}\gamma\alpha t - \varphi\right) \tag{2.24}$$

gdje je $\varphi = \tanh^{-1}[(1/\alpha)((x_0/\rho)-1)]$. Iz jednadžbe (2.24) izvodimo aproksimaciju za $z_\infty \equiv \lim_{t\to\infty} z(t)$, točnije

$$z_\infty \approx \frac{\rho^2}{x_0}\left(\frac{x_0}{\rho} - 1 + \alpha\right).$$

Sada iz jednadžbe (2.22) za α, kada je $2x_0(N-x_0) \ll (x_0-\rho)^2$ i $x_0 > \rho$

$$z_\infty \approx 2\rho\left(1 - \frac{\rho}{x_0}\right), \tag{2.25}$$

ili ako zapišemo $x_0 = \rho + \nu$ za pozitivan ν,

$$z_\infty \approx 2\nu.$$

Ekvivalentno, $x_\infty \approx \rho+\nu-2\nu = \rho-\nu$. Primjetimo da je rezultat dobiven iz aproksimacije (2.21) za diferencijalnu jednadžbu (2.20).

Drugi pristup dijelu (iii) Teorema je direktna analiza jednadžbe (2.17). Primjetimo da je funkcija $f(z) = x_0 e^{-z/\rho}$ konveksna i monotono nerastuća za $z > 0$ i siječe dužinu $g(z) = N - z = x_0 + y_0 - z$ najviše dva puta. Točnije, kako je $g(0) > f(0)$, postoji jedinstvena točka sjecišta z_∞ u $z > 0$ osim ako je $y_0 = 0$ u kojem slučaju je i $z = 0$ točka sjecišta. Ako je $f'(0) = -x_0/\rho \geq -1$, točka sjecišta u $z > 0$ je jako blizu početne točke. Obrnuto, z_∞ je jako veći od nule, ako je $f'(0) \leq -1$. Ti zaključci potvrđuju dio (ii). Za dio (iii), ponovnim korištenjem aproksimacije eksponencijalne funkcije, ovoga puta u (2.19) pa za $z_\infty > 0$ i $y_0 \approx 0$ imamo

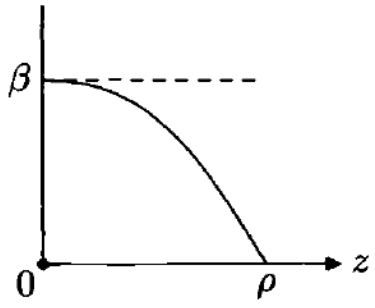
$$z_\infty \approx x_0\left[\frac{z_\infty}{\rho} - \frac{1}{2}\Big(\frac{z_\infty}{\rho}\Big)^2\right],$$

što vodi do (2.25).

Sada ćemo analizirati ovaj model malo detaljnije, koristeći Kendallovu (1956 [9]) metodu. Kendall je rekao da je Kermackova i McKendrickova aproksimacija zapravo egzaktno rješenje ako definiramo parametar infekcije β ne kao konstantu već kao funkciju ovisnu o z

$$\beta(z) = \frac{2\beta}{\left(1 - \frac{z}{\rho}\right) + \left(1 - \frac{z}{\rho}\right)^{-1}} \quad (0 < z < \rho,\ \rho = \frac{\gamma}{\beta}).$$

Primjetimo da z ne može biti jednak ili veći od ρ, u protivnom će $\beta(z)$ biti jednaka nuli ili negativna. Vidimo da je $\beta(0) = \beta$, da kada z raste $\beta(z)$ opada monotono kao što vidimo sa grafa na (Slici 2.4), što znači da mjera infekcije po stanovniku opada kako broj izdvojenih raste. Da bi $\beta(z)$ ostala na 20% početne vrijednosti β, dovoljno je da vrijedi $z \leq \frac{1}{2}\rho$.



Slika 2.4: Kendallov modificirani parametar infekcije $\beta(z)$ (—) i β (- - -).

Rješenje jednadžbe (2.16) sa $\beta(z)$ umjesto β je

$$x = x_0 \exp\left(-\frac{1}{\gamma}\int_0^z \beta(w)dw\right) = x_0 \exp\left(-\frac{2\beta}{\gamma}\int_0^z \frac{1-w/\rho}{1+(1-w/\rho)^2}dw\right)$$
$$= \frac{1}{2}x_0\left[\left(1-\frac{z}{\rho}\right)^2+1\right] = x_0\left[1-\frac{z}{\rho}+\frac{1}{2}\left(\frac{z}{\rho}\right)^2\right].$$

Ova jednadžba je zapravo jednadžba (2.24) u slučaja kada $t \to \infty$, dobivena iz (2.19) koristeći aproksimaciju eksponencijalne funkcije drugog reda. Aproksimacija rješenja (2.24) za z podcjenjuje broj izdvojenih, kako je parametar infekcije $\beta(z)$ uvijek manji od početne vrijednosti β kao u (2.13)-(2.15).

Vratimo se jednadžbi (2.19) za konstantu β, Kendall je promatrao epidemiju općenitije, prvo od trenutka $t = 0$ do $t = \infty$ sa

$$t = \frac{1}{\gamma}\int_0^z \frac{dw}{N-w-x_0e^{-w/\rho}} \quad (0 \le z < z_\infty \equiv z(\infty)), \tag{2.26}$$

gdje $t \to \infty$ kada $z \uparrow z_\infty$. Već smo spomenuli u dijelu (ii) Teorema da je z_∞ pozitivan korijen od (2.18); što je prikazano u (Slici 2.5).

Primijetimo da postoji drugi korijen od $z_{-\infty} < 0$. Sada možemo zamisliti epidemiju koja počinje u vremenu bliskom $t = -\infty$ sa vrlo malim brojem ϵ zaraženih i $N + |z_{-\infty}| - \epsilon$ podložnih zarazi, gdje u konačnici dolazimo do nula zaraženih i $N - z_\infty$ podložnih zarazi u trenutku $t = \infty$. Ukupan broj izdvojenih biti će $z_\infty + |z_{-\infty}|$ od ukupne populacije $N' \equiv N + |z_{-\infty}|$.

Da bismo uzeli u obzir razvoj jednadžbi (2.13)-(2.15) na cijelom $\mathbb{R}$ kao vremenskom intervalu poželjno je za početno vrijeme zadati t_1 što odgovara $x(t_1) = \rho$ podložnih zarazi zato što se vrhunac krivulje epidemije dogodi u tom trenutku. To možemo direktno vidjeti iz (2.14); $\dot{y} = 0$ za $x = \rho$ pa je $y(t)$ maksimum. Napomenimo da za (2.17) odgovarajuća vrijednost za z je $z(t_1) = \rho \ln(x_0/\rho) = z_\rho$.

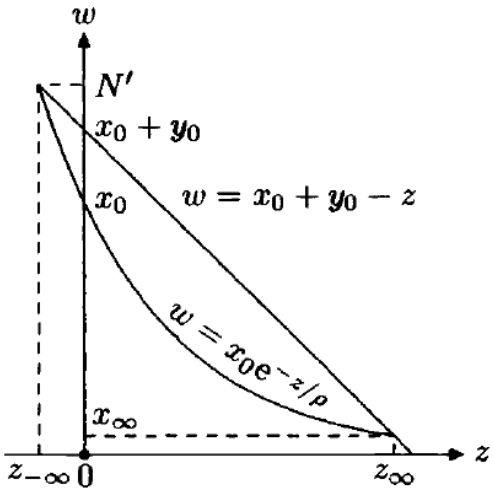
Primijetimo da je korisno kao zajednički početak grafova razvoja nekoliko epidemija iste zaraze u različitim vremenskim periodima uzeti upravo to vrijeme gdje krivulje epidemije postiže vrhunac.

Kako funkcije x, y i z zadovoljavaju (2.13)-(2.15), $x(t_1) = \rho$ odgovara od (2.26) do vremena

$$t_1 \equiv \frac{1}{\gamma}\int_0^{\rho\ln(x_0/\rho)} \frac{dw}{N-w-x_0e^{-w/\rho}};$$

sada definiramo $(\tilde{x}(u), \tilde{y}(u), \tilde{z}(u)) \equiv (x(t_1+u), y(t_1+u), z(t_1+u) - z_\rho)$. Ove funkcije zadovoljavaju (2.13)-(2.15) gdje je (x, y, z) zamijenjeno sa $(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$ i početnim uvjetima

$$(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0, \tilde{z}_0) = (\rho, N-\rho-z_\rho, 0) = (\rho, N-\rho-\rho\ln(x_0/\rho), 0),$$



Slika 2.5: z_∞ i $z_{-\infty}$ kao točke sjecišta za $w = x_0 + y_0 - z$ i $w = x_0 e^{-z/\rho}$.

ali smatramo ih definiranim za $-\infty < t < \infty$ i da zadovoljavaju $(\tilde{x} + \tilde{y} + \tilde{z})(u) = N - z_\rho$ (za svaki u). Rubne vrijednosti u $u = -\infty$ i ∞ su $(N', 0, -|\tilde{z}_{-\infty}|)$ i $(N' - |\tilde{z}_{-\infty}| - \tilde{z}_\infty, 0, \tilde{z}_\infty)$, gdje je $\tilde{z}_{-\infty} = z_{-\infty} - z_\rho$, $\tilde{z}_\infty = z_\infty - z_\rho$. Primjetimo, $|\tilde{z}_{-\infty}| + \tilde{z}_{-\infty} = |z_{-\infty}| + z_{-\infty}$, a grafički prikaz možemo vidjeti na (Slici 2.6).

Dobivene informacije možemo interpretirati u terminima intenziteta epidemije, definirane sa

$$s = \frac{|z_{-\infty}| + z_\infty}{N'},$$

koristeći $\tilde{x} = \rho e^{-\tilde{z}/\rho}, N' = \rho e^{|\tilde{z}_{-\infty}|/\rho}$ i $N' - |\tilde{z}_{-\infty}| - \tilde{z}_\infty = \rho e^{-\tilde{z}_\infty/\rho}$. Prema tome, imamo

$$\frac{N'(1-s)}{N'} = \frac{\rho e^{-\tilde{z}_\infty/\rho}}{\rho e^{|\tilde{z}_{-\infty}|/\rho}} = e^{-(|\tilde{z}_{-\infty}| + \tilde{z}_\infty)/\rho}$$

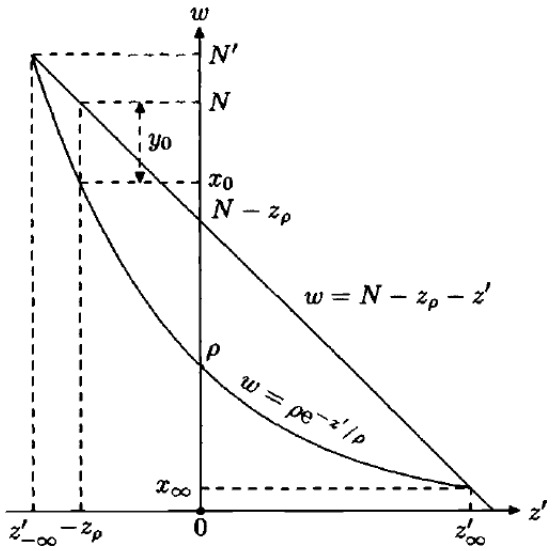
ili

$$1 - s = e^{-N's/\rho}.$$

Kako je $N' = \rho e^{|\tilde{z}_{-\infty}|/\rho}$ ili $|\tilde{z}_{-\infty}| = \rho \ln(N'/\rho)$ tada je

$$\frac{|\tilde{z}_{-\infty}|}{\tilde{z}_\infty + |\tilde{z}_{-\infty}|} = \Big(\frac{\rho}{N's}\Big)^{\ln(N'/\rho)}.$$

U (Tablici 2.2) vidimo prikaz različitih karakteristika epidemije u terminima intenziteta. Primijetimo da epidemija intenziteta nula predstavlja rubni slučaj gdje $s \downarrow 0$.



Slika 2.6: Odnosi između $(x_0, y_0; N)$, $(x_\infty, z_\infty, z_{-\infty}; N)$ i $(\tilde{x}_\infty, \tilde{z}_\infty, \tilde{z}_{-\infty}; N')$.

Iz te iste tablice vidimo da se za svaki s iz $0 < s < 1$ ili za $0 < \rho < N' < \infty$, povećava broj izdvojenih nakon $u = 0$. Na primjer, ako je $N' = 1000$ i $\rho = 896$ tj. $N'/\rho = 1.116$ i $s = 0.2$, tada otprilike 20% populacije postaje zaraženo pa oko 800 podložnih bolesti ostaje nezaraženo na kraju epidemije. S druge strane, sa jednakim brojem N', ali ovog puta uzimamo $\rho = 390$ pa je $N'/\rho = 2.564$ i $s = 0.9$, oko 90% populacije bude zaraženo i samo 100 podložnih bolesti ostaje nezaraženo na kraju epidemije. Općenito govoreći, malen broj populacije bude zaražen kada je parametar N' blizu kritičnog praga za ρ, a velik broj kada je N' tri ili više puta veći od ρ.

Pretpostavimo da imamo zadane $(x_0, y_0), \rho$ i N tada možemo iskoristiti tablicu da bismo riješili jednadžbu (2.17) i izračunati z_ρ za koji je $x_0 = \rho$, točnije $z_\rho = \rho \ln(x_0/\rho)$ i tako dobiti $\tilde{z} = z - z_\rho$. Tada su $z_{-\infty}$ i z_∞ dva korijena od

$$N - z - x_0 e^{-z/\rho} = 0,$$

i konačno $N' = N + |z_{-\infty}|$. Sada možemo odrediti sve vrijednosti iz (Tablice 2.2).

Pogledajmo sada idući primjer; $(x_0, y_0) = (800, 100)$, $N = 900$ i $\rho = 390$ odakle imamo $z_\rho = 280.2, z_{-\infty} = -78.6, z_\infty = 796.1$ pa je $N' = 978.6$ i $s = (78.6 + 796.1)/978.6 = 0.8938$, znači oko 90% populacije je zaraženo tokom epidemije. $\tilde{z}_\infty = z_\infty - z_\rho = 796.1 - 280.2 = 515.9$, dok je $-\tilde{z}_{-\infty} = |z_{-\infty} - z_\rho| = 78.6 + 280.2 = 358.8$, što je otprilike dvije trećine od 515.9. Odgovarajući broj podložnih zarazi $\tilde{x}$ je $\tilde{x}_\infty = 103.9$ i $x_{-\infty} = 978.6$. Vrijednost ν, opisana nakon (2.25), možemo odrediti kao 800 - 390 = 410 ili 390 -103.4 = 289.6.

Intenzitet s	Relativna veličina N'/ρ	Vrhunac zaraze $\tilde{y}(0)/N'$	Jačina prije vrhunca $\tilde{z}_\infty/(\lvert\tilde{z}_{-\infty}\rvert + \tilde{z}_\infty)$
0	1	0	0.5
0.2	1.1157	0.0056	0.5094
0.4	1.2771	0.0254	0.5212
0.6	1.5272	0.0679	0.5379
0.8	2.0118	0.1556	0.5657
0.9	2.5584	0.2418	0.5921
0.99	4.6517	0.4546	0.662

Tablica 2.2: Općenita epidemija u ovisnosti o različitim vrijednostima intenziteta s. Za dani s gledamo $N'/\rho = |\ln(1-s)/s, \tilde{y}(0)/N' = 1 - (\rho/N')[1 + \ln(N'/\rho)]$, i $|\tilde{z}_{-\infty}|/(\tilde{z}_\infty + |\tilde{z}_{-\infty}|) = (\rho/N's)\ln(N'/\rho) = [\ln(N'/\rho)]/|\ln(1-s)|$.

Drugim rječima, u terminima $x_0 = \rho + \nu$, aproksimacija $x_\infty \approx \rho - \nu = x_0 - 2\nu$ je najtočnija za male veličine intenziteta s.

2.4 Općenita epidemija u nehomogenoj populaciji

Cilj ove točke je pokazati kako se Kermack i McKendrickov rezultat iz (Teorema 2.3.1) primjenjuje na nehomogenu populaciju. Nehomogenost može biti izražena geografskom, kulturnom, socijalno-ekonomskom razlikom pa čak i razlikom u ponašanju pojedinaca unutar populacije. Uz parametar infekcije po parovima β_{ij} koji povezuje zaraženog pojedinca u i-toj podgrupi populacije sa pojedincem podložnim zarazi iz j-te podgrupe populacije za $i, j = 1, ..., m$. Također pretpostavljamo da imamo parametar rasta izdvojenih γ_j po glavi stanovnika za zaražeme pojedince iz j-te podgrupe populacije koji prelaze u izdvojene; $z_j(t)$ predstavlja ukupan broj izdvojenih do trenutka t. Ponovno koristeći zakon o djelovanju masa (1.3), imamo diferencijalne jednadžbe

$$\dot{x}_j = -x_j(\beta_{1j}y_1 + ... + \beta_{mj}y_m), \tag{2.27}$$

$$\dot{y}_j = x_j(\beta_{1j}y_1 + ... + \beta_{mj}y_m) - \gamma_j y_j, \tag{2.28}$$

$$\dot{z}_j = \gamma_j y_j, \tag{2.29}$$

za svaki $j = 1, ..., m$ sa početnim uvjetima $(x_j, y_j, z_j)(0) = (x_{j0}, y_{j0}, 0)$. Ove jednadžbe izražene su kompaktnije u matričnoj formi slično kao u (Točki 2.2)

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_m \end{pmatrix}, \quad \mathbf{y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_m \end{pmatrix}, \quad \mathbf{z} = \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \vdots \\ z_m \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\gamma} = \begin{pmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \\ \vdots \\ \gamma_m \end{pmatrix}.$$

Koristimo istu notaciju za $\ln \mathbf{x}$ kao i za $\ln \mathbf{U}$ u (2.18) i proširimo ju koristeći $\text{diag}\boldsymbol{\gamma}^{-\mathbf{1}} \equiv \text{diag}(\gamma_1^{-1}, \gamma_2^{-1}, ..., \gamma_m^{-1})$ za dijagonalnu matricu čiji su elementi recipročni elementima vektora $\boldsymbol{\gamma}$. U ovakvoj notaciji, sa $\mathbf{B} = (\beta_{ij})$, diferencijelne jednadžbe (2.27)-(2.29) možemo izraziti kao

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= -\text{diag}(\mathbf{x})\mathbf{B}'\mathbf{y}, \\ \dot{\mathbf{y}} &= \text{diag}(\mathbf{x})\mathbf{B}'\mathbf{y} - \text{diag}(\boldsymbol{\gamma})\mathbf{y}, \\ \dot{\mathbf{z}} &= \text{diag}(\boldsymbol{\gamma})\mathbf{y}. \end{aligned}$$

Koristeći zapis $\mathbf{B}_\gamma = \mathbf{B}'\text{diag}(\boldsymbol{\gamma}^{-\mathbf{1}})$, iz prve i treće jednadžbe dobivamo

$$\frac{d \ln \mathbf{x}}{dt} = -\mathbf{B}'\text{diag}(\boldsymbol{\gamma}^{-\mathbf{1}})\dot{\mathbf{z}} \equiv -\mathbf{B}_\gamma \dot{\mathbf{z}}$$

Integriranjem po intervalu $(0, t)$ i uzimajući u obzir početne uvjete dolazimo do

$$\ln [x_j(t)/x_{j0}] = -\sum_{i=1}^{m} \beta_{ij} z_i(t)/\gamma_i \equiv -[\mathbf{B}_\gamma \mathbf{z}]_j \quad (j = 1, ..., m),$$

pod uvjetom da krivulja ili trajektorija rješenja leži u području χ definiranim s

$$x_j, y_j, z_j \geq 0, \quad x_j + y_j + z_j = x_{j0} + y_{j0} \quad (j = 1, ..., m).$$

Nije teško provjeriti da putanja stvarno leži u χ: iz (2.27) slijedi da su putanje u χ monotone za svaki x_j i $y_j(t) > 0$ za $0 < t < \infty$, pod pretpostavkom da je matrica $\mathbf{B}$ primitivna (za dovoljno velik n svaki element od $\mathbf{B^n}$ je strogo pozitivan). Tada, koristeći ograničenost, slijedi da $\lim_{t\to\infty}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z}) \equiv (\mathbf{x}^\infty, \mathbf{y}^\infty, \mathbf{z}^\infty)$ postoji i zadovoljava

$$\begin{aligned} &\mathbf{y}^\infty = \mathbf{0}, \quad \mathbf{x}^\infty = \mathbf{x_0} + \mathbf{y_0} - \mathbf{z}^\infty, \\ &x_j^\infty = x_{j0} \exp\Big(- [\mathbf{B}_\gamma \mathbf{z}^\infty]_j \Big) \ (j = 1, ..., m). \end{aligned} \tag{2.30}$$

Prema tome, sustav (2.27)-(2.29) ima jedinstveno rješenje zbog jedinstvenosti limesa $(\mathbf{x}^\infty, \mathbf{y}^\infty, \mathbf{z}^\infty)$. Daljnja analiza dokazuje dio (i) sljedećeg teorema, koji je analogan Kermack-McKendricksovom (Teoremu 2.3.1).

Teorem 2.4.1. *Neka je epidemija u nehomogenoj populaciji opisana diferencijalnim jednadžbama (2.27)-(2.29) u području $\boldsymbol{\chi}$ s početnim uvjetima $(\mathbf{x_0}, \mathbf{y_0}, \mathbf{0})$ gdje je matrica prijelaza $\mathbf{B}$ primitivna i parametar rasta izdvojenih je vektor $\boldsymbol{\gamma}$ koji ima sve elemente pozitivne.*

(i) (Preživljavanje i ukupan broj). Kao i u (Teoremu 2.3.1) za dovoljno velik t naše funkcije postaju konstantne i to možemo smatrati krajem zaraze. Tada pozitivan broj ljudi x_j^∞ podložnih zarazi ostaje ne zaraženo $(j = 1, ..., m)$. Broj izdvojenih z_j^∞ predstavlja jedinstveno rješenje u $\boldsymbol{\chi}$ jednadžbe (2.30). Ako $\mathbf{x_0}$ zamijenimo sa $\tilde{\mathbf{x}}_\mathbf{0}$ koji je po komponentama veći od $\mathbf{x_0}$ ($\tilde{\mathbf{x}}_\mathbf{0} \geq \mathbf{x_0}$) tada je $\mathbf{z}^\infty$ zamijenjen sa $\tilde{\mathbf{z}}^\infty \geq \mathbf{z}^\infty$. Broj zaraženih y_j^∞ jednak je nuli.

(ii) (Teorem o pragu). Broj $y_j(t)$ zaraženih monotono pada ako i samo ako svojstvena vrijednost λ_{max} nenegativne matrice $diag(\mathbf{x_0})\mathbf{B}_\gamma$ leži izvan jedinične kugle gdje je $\mathbf{B}_\gamma = \mathbf{B}' diag(\boldsymbol{\gamma}^{-\mathbf{1}})$.

(iii) (Drugi teorem o pragu). Ako je $\mathbf{x_0} = \boldsymbol{\xi} + \boldsymbol{\Delta}\mathbf{x}$, gdje su elementi od $\boldsymbol{\Delta}\mathbf{x}$ nenegativni i dovoljno mali i $\lambda_{max}(diag(\boldsymbol{\xi})\mathbf{B}_\gamma) = 1 < \lambda_{max}(diag(\mathbf{x_0})\mathbf{B}_\gamma)$ tada je

$$z_j^\infty \approx \sum_{i=1}^{m} 2\Delta x_i \nu_j / \nu_i,$$

tj. $\mathbf{z}^\infty \approx 2[\mathbf{1}' diag(\mathbf{v}^{-\mathbf{1}})(\mathbf{x_0} - \boldsymbol{\xi})]\mathbf{v}$ gdje je $\mathbf{v}$ svojstveni vektor svojstvene vrijednosti 1 matrice $diag(\boldsymbol{\xi})\mathbf{B}_\gamma$.

Detaljan dokaz možemo pronaći u radu Daleya i Ganija (1994 [4]).

Jednadžbe (2.30) možemo riješiti iterativno koristeći transformaciju $T : \mathbf{z}^{(n)} \mapsto \mathbf{z}^{(n+1)}$ definiranu po komponentama kao

$$z_j^{(n+1)} = y_{j0} + x_{j0}(1 - \exp[-(\mathbf{B}_\gamma \mathbf{z}^{(n)})_j]),$$

počevši od $\mathbf{z}^{(0)} \in \boldsymbol{\chi}$ tako da je $\mathbf{z}^{(0)} = \mathbf{y}_0$. Prema tome, vektor $\mathbf{z}^\infty$ je fiksna točka za T ($T\mathbf{z}^\infty = \mathbf{z}^\infty$) i pod danim uvjetima je jedina fiksna točka u $\boldsymbol{\chi}$.

Motivacija za dio (ii) djelomično je došla iz primjene tog dijela (ii) na epidemiju u homogenoj populaciji; početna točka (x_0, y_0) je blizu stacionarnoj točke $(x_0, 0)$ za par jednadžbi (2.27)-(2.28) koji opisuje razvoj procesa. Linerani sustav koji aproksimira (2.27)-(2.28) u toj stacionarnoj točki ili divergira za $x_0 > \rho$ ili konvergira kada je $x_0 < \rho$. Linearna aproksimacija za (2.27)-(2.29) u okolini $(x_0, y_0) \approx (x_0, 0)$ vodi do slične divergencije/konvergencije, samo u ovom sluaju ovisne o dominantnoj svojstvenoj vrijednosti matrice analogne produktu $x_0\beta\gamma^{-1}$ Kermack-McKendriksovog teorema o pragu.

Opis epidemije u nehomogenoj populaciji kojeg smo naveli nije jedini. Na primjer, opis kojeg su Ball i Clancy (1993 [1]) i Clancy (1994 [3]) naveli dopušta pojedincima kretanje među podgrupama populacije pa dobivamo općenitiju mehaniku miješanja infekcija nego što dopušta naša formulacija matricom $\mathbf{B}$.

2.5 Evolucija epidemije na razini generacije

Širenje infekcije unutar populacije možemo promatrati kao skup poveznica od bilo kojeg pojedinca do bilo kojeg broja ostalih. Ako, na primjer, gledamo psihološku infekciju kao što je širenje glasina ili neke bitne vijesti, tada nam je od interesa saznati koliko je pojedinaca zaraženo direktno od početnog pojedinca ili početne zaražene grupe pojedinaca. Taj broj nazivamo broj zaraženih prve generacije. Pojedinci zaraženi direktno od strane pojedinaca prve generacije postaju zaraženi druge generacije i tako dalje do j-te generacije. Na preciznost infekcije može utjecati blizina izvora zaraze pojedinaca sa početnim zaraženim pojedincima. U slučaju jednostavne i općenite epidemije modelirane u (Točki 2.1) i (Točki 2.3) veličina j-te generacije zaraženih može biti izvedena algebarski.

Pretpostavimo, koristeći notaciju kao do sada, da nam je $N = x_0$, $I = y_0$ i $N' = N + I$.

Pogledajmo prvo model iz (Točke 2.1). Koristimo $y_j(t)$ za prikaz broja zaraženih u trenutku t koji su se zarazili kontaktom sa zaraženima iz $(j-1)$ generacije, tj. sa zaraženim među $y_{j-1}(u)$ zaraženih $(j-1)$ generacije u nekom prijašnjem trenutku $u < t$. U jednostavnoj epidemiji populacije veličine N' postoji konstantan broj $y_0 = I$ početnih zaraženih $y_1(t)$ koji su do vremena t bili zaraženih od strane y_0 i tako do $y_j(t)$ j-te generacije zaraženih koji su do vremena t bili zaraženih od strane $y_{j-1}(t)$.

Pretpostavimo sada da imamo homogenu populaciju sa infekcijom koja se širi od jednog pojedinca na drugi. Tada, kada je broj N zatvorene populacije dovoljno velik, sustav koji opisuje širenje je

$$\dot{y}_j(t) = \beta x y_{j-1}(t) \quad (j = 1, 2, ...) \tag{2.31}$$

sa

$$y(t) = y_0 + \sum_{j=1}^{\infty} y_j(t) = N + I - x(t) \equiv N' - x(t); \tag{2.32}$$

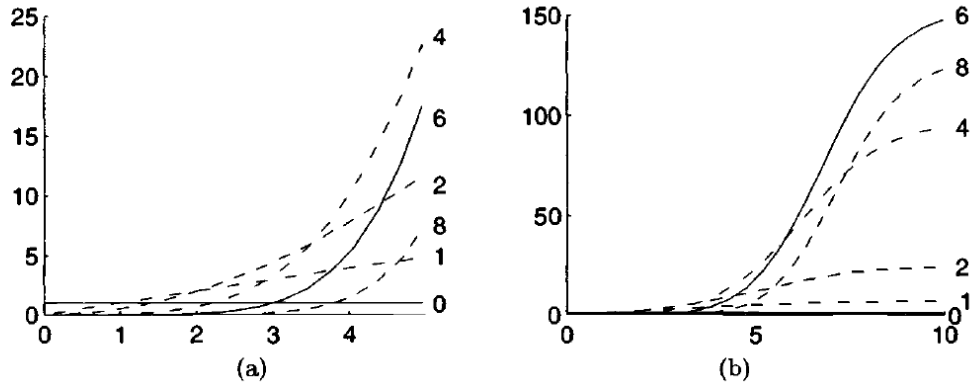
primjetimo da broj generacija j zapravo mora biti konačan. Uz jednadžbu (2.31) imamo relaciju $\dot{y} = \beta x y = \beta(N' - y(t))y(t)$ kao i kod (2.1) iz koje znamo da vrijedi $y(t) = IN'/(I + Ne^{-\beta N' t})$ (2.2)

Da bismo riješili diferencijalnu jednadžbu (2.31) zapišimo ju u obliku

$$\dot{y}_{j+1}(t) = \beta x(t) y_j(t) = \frac{\beta x(t) y(t)}{y(t)} y_j(t) = \frac{\dot{y}(t)}{y(t)} y_j(t)$$

pa imamo

$$y_{j+1}(t) = \int_0^t dy_{j+1}(u) = \int_0^t y_j(u_j) W(u_j) du_j \quad (j = 0, 1, ...),$$



Slika 2.7: Rast generacija zaraženih (0, 1, 2, 3, 4, 6, 8) jednostavne epidemije sa $(N, I) = (1000, 1), \beta = 0.0001$ na $0 < \beta N' t < 10$. Dio (a) je povećani početak dijela (b). Oznake na desnom kraju grafova označavaju broj generacija.

gdje je $W(u_j) = \dot{y}(u_j)/y(u_j) = (d/dt) \ln y(t)|_{t=u_j}$. Prema tome

$$\begin{aligned} y_{j+1}(t) &= \iint\limits_{0 \le u_{j-1} \le u_j \le t} y_{j-1}(u_{j-1}) W(u_{j-1}) du_{j-1} du_j \\ &= \int \cdots \int\limits_{0 \le u_0 \le u_1 \le \ldots \le u_j \le t} y_0(u_0) W(u_0) W(u_1) \ldots W(u_j) du_0 du_1 \ldots du_j. \end{aligned}$$

Ovdje je $y_0(u) = I$ (za svaki $u > 0$) i $(j + 1)$ integral je simetričan pa sa

$$\ln U(t) = \int_0^t W(u) du = \int_0^t \frac{d \ln y(u)}{du} du = \ln\left(\frac{y(t)}{I}\right)$$

imamo

$$\begin{aligned} y_j(t) = y_0 \frac{[\int_0^t W(u) du]^j}{j!} &= \frac{I[\ln U(t)]^j}{j!} \\ &\to I \frac{[\ln(1 + N/I)]^j}{j!} \quad (t \to \infty) \end{aligned} \tag{2.33}$$

Jednadžba (2.33) pokazuje da je $\{y_j(t)\}$ proporcionalno distribuciji Poissonove slučajne varijable. Za mali t (u smislu $\beta N' t = o(1)$), $\ln U(t) \approx (1 - I/N')\beta N' t$. Grafovi na (Slici 2.7) opisuju rast veličine generacija u slučaju $(N, I) = (1000, 1), \beta = 0.0001$ i $\beta N' t < 10$. Graf (a) pokazuje rast za reletivno malen t.

Proučavanje epidemije na razini generacije primjenjeno na općenitoj epidemiji (Točke2.3), zahtjeva korištenje funkcija $y_j(t)$ definirane ranije (2.31) i uvođenje funkcije $z_j(t)$ koja predstavlja zaražene j-te generacije koji su postali izdvojeni do trenutka t. Umjesto (2.31) definiramo $y_{-1} \equiv 0$ i sada za $j = 0, 1, ...$ imamo

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\beta xy, \\ \dot{y}_j &= \beta xy_{j-1} - \gamma y_j, \\ \dot{z}_j &= \gamma y_j, \end{aligned} \tag{2.34}$$

gdje je $y = \sum_{j=0}^{\infty} y_j$ i $\dot{y} = (\beta x - \gamma)y$. Prema tome, $\beta x = \gamma + \dot{y}/y$ i druga jednadžba iz (2.34) postaje

$$\dot{y}_j = \Big(\gamma + \frac{d \ln y}{dt}\Big) y_{j-1} - \gamma y_j,$$

što je ekvivalnetno sljedećem;

$$\dot{w}_j(t) = \frac{d \ln w(t)}{dt} w_{j-1}(t) \quad (j = 1, 2, ...).$$

Ovdje smo zapisali $w_j(t) = e^{\gamma t} y_j(t)$ $(j = 0, 1, ...)$ i $w(t) = e^{\gamma t} y(t)$, uz $w_0(t) = I$ $(0 \leq t \leq \infty)$ i $w_j(0) = 0$ $(j = 1, 2, ...)$. Postavimo li $W(t) = d \ln w(t)/dt$, vidimo da je oblik tih jednadžbi jednak kao i (2.31) s rješenjem

$$w_j(t) = \frac{I[\int_0^t W(u)du]^j}{j!},$$

sličnim (2.33). Kako je $\int_0^t W(u)du = \ln[w(t)/w(0)] = \gamma t + \ln[y(t)/I]$, imamo

$$y_j(t) = Ie^{-\gamma t} \frac{(\gamma t + \ln[y(t)/I])^j}{j!}.$$

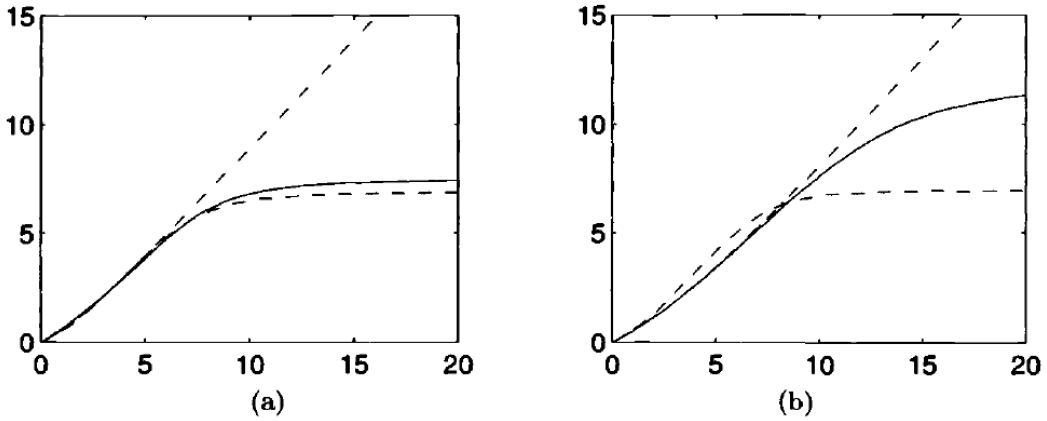
Prema tome, relativna frekvencija generacija među zaraženima do trenutka t ima Poissonovu distribuciju. Kako iz (2.34) imamo

$$z_j(t) = \gamma \int_0^t y_j(u)du = \gamma I \int_0^t e^{-\gamma u} \frac{(\gamma u - \ln[y(u)/I])^j}{j!} du, \tag{2.35}$$

vidimo da broj izdvojenih do trenutka t u različitim generacijama proporcionalan je distribuciji Poissonove slučajne varijable distribucije. Faktor $\gamma e^{-\gamma u}$ dobivamo iz distribucije vremena dok pojedinac, jednom zaražen, ostaje u tom stanju.

Za srednju vrijednost broja generacije među izdvojenima koristimo

$$m(t) \equiv \frac{\sum_{j=0}^{\infty} j z_j(t)}{\sum_{j=0}^{\infty} z_j(t)}.$$



Slika 2.8: Srednja vrijednost generacijskog broja izdvojenih u općenitom modelu epidemije (—), smrti u linearnom procesu rađanja i umiranja (– · – · –) i zaraženih u jednostavnoj epidemiji (- - -). $(N, I) = (1000, 1)$, $\beta N' t < 20$ i, pod (a), $\gamma = 0.01$ ($\rho = 100, R_0 \equiv N/\rho = 10$) i pod (b) $\gamma = 0.05$ ($\rho = 500, R_= = 2$).

Ovdje nam je nazivnik $z(t) = N + I - x(t) - y(t) = \rho \ln[N/x(t)]$, dok sumu u brojniku možemo zapisati integralom

$$m(t) = \frac{\beta}{\ln[N/x(t)]} \int_0^t (\gamma u + \ln[y(u)/I]) y(u) du.$$

Ovu funkciju računamo približno koristeći sljedeći sustav diferencijalnih jednadžbi

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\beta xy, \\ \dot{y} &= \beta xy - \gamma y, \\ \dot{m} &= \frac{\gamma y}{z}\Big[- m + \gamma t + \ln \frac{y}{i}\Big]. \end{aligned}$$

Graf funkcija $m(t)$ možemo vidjeti na (Slici 2.8) sa odgovarajućim funkcijama iz jednostavne epidemije i linearnog procesu rađanja i umiranja (Markovljev lanac koji modelira veličinu neke populacije u trenutku kada se mijenja).

Vidimo da je srednja vrijednost broja zaraženih po generaciji u općenitoj epidemiji veća od odgovarajuće srednje vrijednosti u jednostavnoj epidemiji. To se događa jer u općenitoj epidemiji broj zaraženih umanjuje se za broj izdvojenih pa se usporuje brzina širenja zaraze. Prema tome, razlika u srednjim vrijednostima reflektira sporije širenje infekcije u općenitom modelu naspram jednostavne epidemije.

Iz (2.35) slijedi $z_j^\infty \equiv \lim_{t\to\infty} z_j(t)$. Prisjetimo se iz (2.18) da su $x(t)$ i $y(t)$ povezani sa

$$y(t) = C + \rho \ln x(t) - x(t) \quad \text{gdje je} \quad C \equiv N + I - \rho \ln N.$$

Također, iz (2.26), monotona funkcija $x(t)$ ima inverz $\tau(x)$, dan sa $\tau(N) = 0$

$$\tau(x) = \int_x^N \frac{dx}{|\dot{x}|} = \int_x^N \frac{dx}{\beta xy} = \int_x^N \frac{du}{\beta u(C + \rho \ln u - u)}.$$

Koristeći $\nu(x) = \int_0^{\tau(x)} W(u)du$ limes integrala (2.35), nakon zamjene varijable iz t u x daje

$$z_j^\infty = \gamma I \int_{x_\infty}^N \frac{[\nu(u)]^j}{j!} \cdot \frac{e^{-\gamma\tau(u)}}{\beta u(C + \rho \ln u - u)} du = \rho \int_{x_\infty}^N e^{-\nu(u)} \frac{[\nu(u)]^j}{j!} u^{-1} du,$$

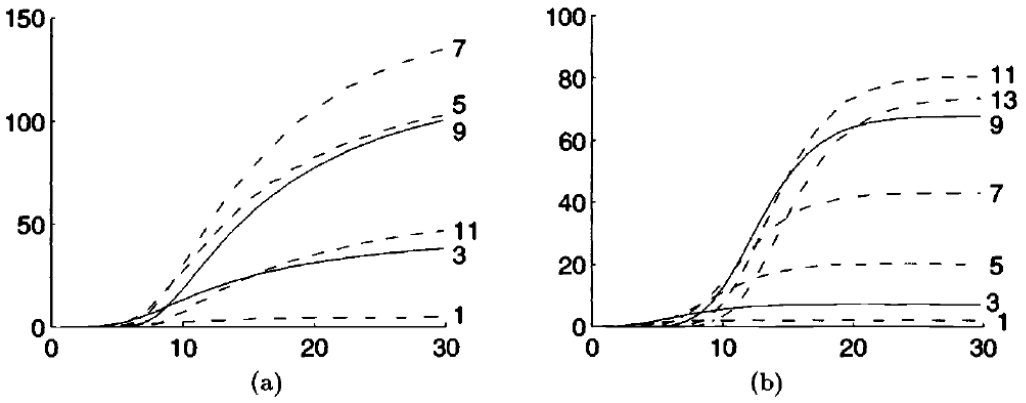
gdje je

$$\nu(x) = \gamma\tau(x) + \ln\left(\frac{y(\tau(x))}{I}\right) = \int_x^N \frac{du}{C + \rho \ln u - u}.$$

Dunstan (1982 [6]) je iskoristio Daleyjev (1967) rezultat (2.35) i pokazao da za fiksni I, j i dovoljno velik N, $N \gg \rho$,

$$z_j^\infty \approx I \frac{[\ln(N/I)]^j}{j!},$$

neovisno o parametrima infekcije i izdvajanja β i γ. Desna stana jednaka je $\lim_{t\to\infty} y_j(t)$ u jednostavnoj epidemiji (2.33) pa je prema tome i limes za $\{z_j^\infty\}$ kada $\rho \downarrow 0$. Da bismo to objasnili pogledajmo diferencijalne jednadžbe (2.31), (2.32) i (2.34) jer se modeli jednostavne i općenite epidemije sa jednakim početnim uvjetima i parametrom infekcije β otprilike jednako ponašaju za $0 < t < o(\gamma^{-1}/N) = o(1/(\gamma N))$. Tada za dovoljno mali γ,



Slika 2.9: Rast broja generacija u općenitom modelu epidemije uz $\beta N' t < 30$ sa $(N, I) = (1000, I), \beta = 0.0001$ i, pod (a), $\gamma = 0.01$ ($\rho = 100, R_0 = 10$) i pod (b) $\gamma = 0.05$ ($\rho = 500, R_0 = 2$). Kao i na (Slici 2.7) s desne strane grafova naveden je broj generacija.

na kraju ove početne faze, populacija u općenitoj epidemiji sastojat će se gotovo samo od

zaraženih što će bit jednako kao i kod jednostavne epidemije. Jednostavna epidemija je do tog trenutka praktički dosegla svoje konačno stanje, dok u općenitom modelu epidemije svaka j-ta generacija zaraženih postaje j-ta generacija izdvojenih.

Vidimo da je distribucija Poissonove slučajne varijable primjenjiva na pretpostavku modeliranja da bilo koji zaraženi, neovisno o broju godina, može zaraziti podložnoga zarazi. Karakteristike distribucije Poissonove slučajne varijable kod izdvojenih dolazi iz kašnjenja kod brojanja pojedinca kao zaraženo pa nakon toga kao izdvojenog, u općenitoj epidemiji, ili procesa rađanja i umiranja. Konačan broj populacije smanjuje srednju vrijednost generacijskog broja linerane funkcije do ili $\ln U(t)$ ili $\int_0^t W(u)du$, od kojih oba imaju konačan limes kada $t \to \infty$.

Grafovi na (Slici 2.9) pokazuju kako se $z_j(t)$ razvija u općenitoj epidemiji za isti model i početne uvjete kao i kod grafova na (Slici 2.8).

2.6 Model prenosioca

Veliku komplikaciju kod bolesti kao što su tifus i tuberkuloza predstavlja činjenica da zaraženi, koje smatramo izvorom infekcije, ne moraju pokazivati simptome i mogu se činiti potpuno zdravima. Potrebno je, na primjer, masovno testiranje da bi se utvrdilo tko je zapravo zaražen i primjenile se potrebne mjere (izolacija od zdravog dijela populacije). Takve zaražene pojedince nazivamo prenosiocima da bismo ih odvojili od podložnih zarazi koje, nakon što su postali zaraženi, relativno brzo primjetimo i uklonimo od ostatke populacije jer pokazuju simptome zaraze.

Ovaku situaciju je potrebno modelirati drugačije od jednostavnih i općenitih modela epidemije. Podložnog zarazi koji je zaražen kontaktom sa prenosiocem, u najjednostavnijem modelu, izdvajamo iz populacije dok se broj prenosioca ne mijenja. Prenosioci su posebni i njihov broj se smanjuje nezavisnim precesom izdvajanja. Primjenjujući zakon o djelovanju masa, broj prenosioca $\omega(t)$ i podložnih zarazi $x(t)$ zadovoljava diferencijalne jednadžbe

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -\beta x\omega \\ \dot{\omega} &= -\gamma\omega \end{aligned} \tag{2.36}$$

Ove jednadžbe lako riješimo, uz početne uvjete $(x(0), \omega(0)) = (x_0, \omega_0)$, putem

$$\omega(t) = \omega_0 e^{-\gamma t} \quad \text{i} \quad x(t) = x_0 \exp\big(-(\beta\omega_0/\gamma)(1 - e^{-\gamma t})\big). \tag{2.37}$$

U praksi, kada se identificira zaraza koja se prenosi putem prenosioca bitno je što prije reagirati, tj. pronaći izvor ili izvore te zaraze. Pretpostavimo da se uvođenje ω_0 prenosioca u društvo dogodi u trenutku $t = 0$, a da se identifikacija zaraze kod podložnih koji razviju

simptome dogodi u trenutku t_0 ($t \leq t_0$). Tada se parametar izdvojenih γ poveća na γ'. Rezultat ovih činjenica je da ω više ne zadovoljava diferencijalne jednadžbe (2.36) već

$$\dot{w} = \begin{cases} -\gamma\omega & (0 < t \leq t_0), \\ -\gamma'\omega & (t > t_0), \end{cases}$$

dok diferencijalne jednadžbe za x ostaju iste. Tada je rješenje našeg sustava (2.37) kada je $0 < t \leq t_0$, a kada je $t > t_0$

$$\omega(t) = \omega_0 e^{-\gamma t_0 - \gamma'(t-t_0)},$$
$$x(t) = x(t_0)\exp\big(-(\beta\omega(t_0)/\gamma')(1 - e^{-\gamma'(t-t_0)})\big).$$

Modeli prenosioca su jednostavniji od modela jednostavne i općenite epidemije zbog činjenice da $\omega(t)$ nije ovisan o $x(t)$ dok $x(t)$ ovisi o razvoju $\omega(t)$.

Bibliografija

[1] F. Ball i D. Clancy, *The final size and severity of a generalized stochastic multitype epidemic model*, Adv. Appl. Probab. 25 (1993), 721–736.

[2] Daniel Bernoulli, *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir*, Math. Phys. Acad. Roy. Sci. 1-45 (1760), 2–4, 6, 154.

[3] D. Clancy, *Some comparison results for multitype epidemic models*, J. Appl. Probab. 31 (1994), 9–26.

[4] D.J. Daley i J. Gani, *A deterministic general epidemic model in a stratified population*, Cambridge University Press, 1994.

[5] ———, *Epidemic Modeling: An Introduction*, Cambridge University Press, 2007.

[6] R. Dunstan, *The rumour process*, J. Appl. Probab. 19 (1982), 759–766.

[7] John Graunt, *Natural and Political Observation Made Upon the Bills od Mortality*, Gregg International Publisher, 1662.

[8] W.H. Hamer, *The Milroy Lectures on Epidemic disease in England - the evidence of variability and persistency of type*, Lecture III Lancet 1 733-739 (1906), 8–9, 29.

[9] D.G. Kendall, *Deterministic and stohastic epidemics in closed populations*, University of California Press, 1956.

[10] W.O. Kermack i A.G. McKendrick, *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, Proc. Roy. Soc. Lond. 115 (1927), 700–721.

Sažetak

Cilj ovog rada je prikazati primjenu naučenog matematičkog znanja u stvarnom svijetu, kako povezati teoriju sa praksom. Razrađena su tri osnovna modela u epidemiologiji. Prvi u kojem se populacija sastoji od pojedinaca koju su podložni zarazi i onih koji su zaraženi. Taj jednostavan model završava, tj. epidemija završava, kada svi pojedinci populacije budu zaraženi. Drugi model koji sadrži, uz već navedene dvije skupine pojedinaca u populaciji, još i treću skupinu, izdvojene. Oni se, nakon zaraze, izdvajaju od ostatka populacije izolacijom, smrću ili razvijanjem imuniteta. U trećem modelu uveli smo još jednu vrstu zaraženih pojedinaca, prenosioci. Oni u praksi predstavljaju velik problem, teško ih je identificirati kao zaražene jer ne pokazuju nikakve simptome zaraze i za razliku od prijašnjih modela gdje zaraženog možemo izdvojiti iz populacije kod prenosioca je to puno teže izvesti pa dulje mogu širiti zarazu.

Summary

The point of this thesis is to present application of mathematical knowledge in real world problems, how to connect theory with practice. We presented three different models in epidemiology. In the first one population is divided into two groups; susceptibles and infected. That simple model ends when all susceptibles become infected. Second model, that contains first two groups of population, introduces another group; removals. They, after being infected, are removed from population via isolation, death or immunization. Third model introduces jet another group; carriers. In practice they represent major complication, it is hard to identify them as infected because they do not have to show any signs of infection and can appear to be healthy and, opposite to infected subjects, it is harder to isolate them from population, so they spread infection longer.

Životopis

Godine 2009. završio sam Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga te upisao Prirodoslovno-matematički fakultet - Matematički odsjek u Zagrebu, gdje sam 2014. godine završio preddiplomski studij i stekao titulu sveučilišnog prvostupnika edukacije matematike. Iste godine upisao sam diplomski studij Primjenjene matematike.