

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET ELEKTROTEHNIKE I RAČUNARSTVA



SEMINAR

*Klasično modeliranje epidemija*

Student: Ivan Miloš

Voditelj: Mr. sc. Mile Šikić

Zagreb, ožujak 2008.

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Osnovni principi kod matematičkog modeliranja epidemija</b> ....	<b>3</b>
2.1 Osnovni pojmovi i pretpostavke .....	4
2.2 Formulacija klasičnog SIR modela .....	6
2.3 Klasični model sa stanjem endemije .....	8
2.4 MSEIR model sa eksponencijalnom promjenom ukupne populacije...	11
<b>3. Periodičnost epidemiološkog modela</b> .....	<b>13</b>
3.1 Model s periodičnim koeficijentim .....	13
3.2 Model s kašnjenjem u R odjeljku .....	13
3.3 Model sa Nonlinear Incidence .....	14
3.4 Modeli sa promjenjivom populacijom .....	15
3.5 Modeli sa dobnim strukturama .....	15
<b>4. Modeliranje konkretnih slučajeva epidemija</b> .....	<b>17</b>
4.1 Španjolska gripa (1918/1919) Geneva .....	17
4.2 CODE RED WORM – two factor worm model .....	21
4.3 SIRC model influence A .....	24
<b>5. Zaključak</b> .....	<b>28</b>
<b>6. Literatura</b> .....	<b>29</b>

# 1. Uvod

Ovaj seminar zamišljen je kao sistematizacija i usvajanje gradiva koje je potrebno za rad na diplomskom radu na temu "širenje epidemija kroz kompleksne mreže" .

U seminaru se najveća pažnja poklanja osnovnom epidemiološkom modelu po odjeljcima (Kermack-McKendrick *compartmental epidemic model*) čija se dinamika temelji na sustavu diferencijalnih jednažbi. Ovo područje neizmjereno je opširno i gotovo je nemoguće obraditi sve modele koji polaze od osnovnog modela po odjeljcima. U prvom poglavlju pokušao sam opisati osnovne matematičke principe, oznake, pojave, rješenja itd. koji se javljaju kod većine modela takvog tipa. Smatram da je to dovoljno za kasnije razumijevanje nekih kompliciranijih modela i modela koji specijalno opisuju pojedinu zaraznu bolest.

Mnoge zarazne bolesti pokazuju periodičnost i oscilatorno ponašanje u svom pojavljivanju. Zbog te činjenice u drugom poglavlju vidjet ćemo moguća modeliranja takvog ponašanja.

U trećem poglavlju dan je kratak osvrt na znanstvene radove koji se bave epidemiološkim modelima za konkretne, stvarne epidemije. Ovdje na konkretnim primjerima vidimo kako se razne specifičnosti karakteristične za pojedine bolesti uzimaju u obzir prilikom formuliranja matematičkog modela. Samom matematičkom izračunu i načinu dobivanja numeričkih vrijednosti nećemo pridavati preveliku pažnju tj. bit će gotovo u potpunosti zanemareni. Smatram da je trenutačno važnije da vidimo način na koji smo došli do modela, koje su njegove specifičnosti, kako karakteristike pojedine bolesti utječu na njegovo formuliranje i konačno da vidimo u kojoj mjeri se rezultati dobiveni simulacijom modela podudaraju sa stvarnim podacima.

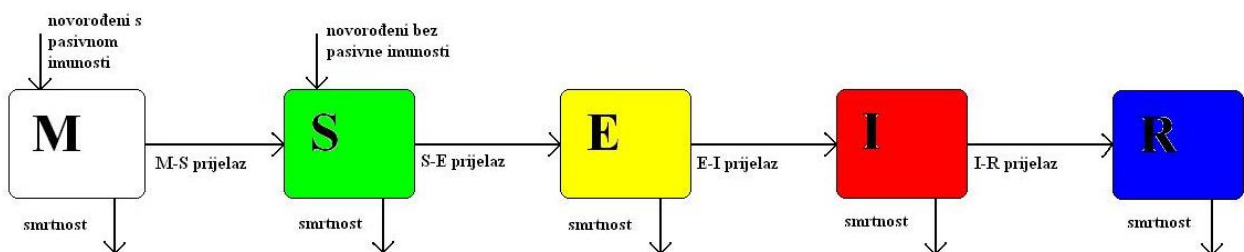
## 2. Osnovni principi kod matematičkog modeliranja epidemija

Na samom početku iznjeta ću kratki osvrt na povijest modeliranja epidemija. Prvi model za epidemiju boginja formulirao i rješio Daniel Bernoulli 1760. godine. Međutim smatra se da je ozbiljno matematičko modeliranje zaraznih bolesti započelo tek u dvadesetom stoljeću. 1906. godine kada je formuliran i analiziran diskretni model u nastojanju da se shvati povratak epidemije ospica. Tada se prvi put pretpostavlja da broj novozaraženih osoba ovisi o produktu podložnih i zaraženih osoba. 1911. uspostavljen je model diferencijalnih jednadžbi za epidemiju malarije. 1926. Kermack i McKendrick izdaju članak o modelima epidemije i dobivaju rezultate o pragu epidemije kao udio podložnih koji je potreban kako bi došlo do proboja epidemije. Kasnije, u drugoj polovici dvadesetog stoljeća modeliranje epidemiologije jako brzo napreduje. Do danas su formulirani mnogi modeli, te naravno analizirani i primjenjeni na mnoge zarazne bolesti. Kod formuliranja modela u obzir se uzimaju mnogi aspekti kao npr. pasivna imunost, promijenjiva imunost, imunizacija, stadij infekcije, dobne strukture, razne druge strukture itd.

Kod klasičnog modeliranja epidemije (Kermack i McKendrick) cijelu populaciju dijelimo u nekoliko grupa tj. odjeljaka. U svaki odjeljak smještamo udio cjelokupne populacije koju modeliramo na temelju stadija bolesti u kojem se pojedinac nalazi. Broj odjeljaka kod kompliciranih modela može biti relativno velik, a i odnosi među odjeljcima komplicirani za matematičko rješavanje. Ja u ovom poglavlju navodim samo osnovne odjeljke modeliranja epidemiološkog modela koji su nužni za njegovo shvaćanje kao i za shvaćanje kompliciranih modela.

Odjeljci nazvani M, S, E, I, i R najčešće se koriste kao grupe unutar kojih dijelimo cijelu populaciju kod epidemioloških modela. (slika 2.1)

### DIJAGRAM PRIJELAZA ZA OSNOVNI MSEIR MODEL



Slika 2.1. Dijagram prijelaza za osnovni MSEIR model

### Objašnjenje pojedinih odjeljaka:

**M** – Ako je majka bila zaražena onda je moguće da novorođenče ima privremenu imunost i tada ono pripada ovom odjeljku.

**S - PODLOŽNI (engl. Susceptible)** – To je odjeljak u kojem se nalaze oni koji su podložni zarazi. U ovaj odjeljak osobe mogu pristići iz M odjeljka po završetku privremene imunosti, rođenjem od podložne majke, iz R odjeljka (kod privremene imunosti), te na još neke načine koje susrećemo kod složenijih modela.

**E - LATENTNI (engl. Exposed Class)** – Kada dođe do adekvatnog kontakta između zaražene i podložne osobe tada se iz odjeljka S prelazi u E odjeljak. u ovom odjeljku se ostaje kratko vrijeme latencije u kojem su osobe zaražene ali nisu sposobne zaraziti

drugu osobu. Ako zanemarimo ovaj odjeljak (što često radimo) tada iz S odjeljka direktno prelazimo u I odjeljak.

**I - ZARAZNI (engl. Infective)** – Po završetku vremena latencije ulazi se u I odjeljak i tamo se nalaze oni koji su zaraženi i što je bitno sposobni su dalje širiti zarazu.

**R – OPORAVLJENI, IMUNI (engl. Recoverd)** – Nakon završetka vremena infekcije prelazi se u odjeljak R u kojem se nalaze oni sa stečenom imunošću. Imunost može biti trajna ili privremena.

Odabir odjeljaka koje koristimo u modelu ovisi o karakteristikama bolesti koju modeliramo i o samoj svrsi tj. cilju konkretnog modela. Odjeljci M i E često se izostavljaju jer nisu ključni za promjenu udjela podložne populacije koja ovisi o produktu S\*I. Akronimi za epidemiološke modele temelje se na odjeljcima koje pojedini model koristi. Tako postoje sljedeći modeli (uzimajući u obzir samo najosnovnije gore navedene odjeljke): MSEIR, MSEIRS, SEIR, SEIRS, SIR, SIRS, SEI, SEIS, SI i SIS. Objasnimo razliku između npr. SIR i SIRS modela. Glavna razlika je između R odjeljaka. Kod SIR modela imamo trajnu imunost u R odjeljku dok je kod SIRS modela imunost privremena nakon koje se ponovo prelazi u S odjeljak.

## 2.1. KLASIČNI EPIDEMIOLOŠKI MODEL – OSNOVNI POJMOVI I PRETPOSTAVKE

Prvo ću objasniti jedan jednostavan model (SIR) i tako uvesti osnovne termine, oznake i rezultate karakteristične za epidemiološke modele. Analiza ovog modela nužna je podloga za razumijevanje malo složenijih modela.

Neka je  $S(t)$  ukupan broj podložnih osoba u vremenu  $t$ ,  $I(t)$  broj zaraženih a  $N$  brojnost cjelokupne populacije u modelu, tada su  $s(t)=S(t)/N$  i  $i(t)=I(t)/N$  udjeli zaraženih odnosno podložnih osoba. Neka je  $\beta$  (**učestalost kontakata, engl. contact rate**) prosječan broj adekvatnih kontakata (kontakt dovoljan za prijenos zaraze, gdje nije bitno dali je kontakt sa zaraženom ili podložnom jedinkom, važno je da je prijenos zaraze moguć) po jednoj osobi u jedinici vremena tada je  $\beta I/N = \beta i$  prosječan broj kontakata jedne (podložne) osobe sa zaraženim osobama u jedinici vremena. Izraz  $\beta i$  pretpostavlja **dobro izmiješano društvo (homogeno društvo)** u kojem svaka jedinka sa jednakom vjerojatnošću može zaraziti bilo koju drugu. Ako gledamo kontakte jedne jedinice tada je  $i$ -ti udio njenih kontakata sa zaraženim jedinkama dok je preostali  $s$ -ti udio sa podložnim jedinkama. Ova pretpostavka je glavna karakteristika ovog modela ali i njegov glavni nedostatak. Očigledno je da vrijedi ( $s + i = 1$ ). Tada je  $(\beta I/N)S = \beta Nis$  broj novozaraženih u jedinici vremena. Ovaj izraz ( $\beta Nis$ ) u engleskoj literaturi naziva se **horizontal incidence** (ja ću to prevest kao **učestalost prijelaza**). Do istog rezultata naravno dolazimo i ako krenemo od  $\beta s$  (prosječan broj kontakata jedne zaražene jedinice sa podložnim jedinkama). Faktor  $\beta$  u osnovnom modelu je konstantan i ne ovisi o brojnosti populacije. Mogući su i razni modeli koji koriste nelinearnu učestalost prijelaza što može dovesti do periodičnosti modela.

Uz pretpostavku da je učestalost prijelaza linearno ovisna o produktu  $I*S$  druga jako bitna pretpostavka gotovo svih epidemioloških modela je da je vrijeme čekanja (boravka) u pojedinom odjeljku (M, E i I) određena funkcijom  $P(t)$ . Točnije, funkcija  $P(t)$  određuje udio onih koji se nakon vremena  $t$  (nakon ulaska u odjeljak) nalaze u određenom odjeljku. U većini slučajeva se radi o eksponencijalnoj distribuciji  $P(t) = \exp(-\gamma t)$  pa je prema tome prosječno vrijeme zadržavanja u pojedinom odjeljku dano izrazom

$1/\gamma = \int_0^{\infty} P(t)dt$ . Oznaka  $\gamma$  karakteristična je za odjeljak I dok za odjeljke M i E najčešće

koriste  $\delta$  i  $\varepsilon$ .  $P(t)$  je općenito nerastuća i kontinuirana funkcija za koju vrijedi  $P(0) = 1$  i  $P(\infty) = 0$ . Jasno je da to znači da su teoretski u trenutku nula sve jedinice sigurno unutar odjeljka te da u beskonačnosti sve izlaze iz njega.

Uvedimo sada u model tri nova (osnovna) pojma, tj. vrijednosti koje će definirati prag epidemije (uvjete kod kojih dolazi do epidemije).

**$R_0$  – BAZNI BROJ REPRODUKCIJE (engl. BASIC REPRODUCTION NUMBER)**, definiramo kao prosječan broj zaraza za vrijeme infekcije kada u **potpuno podložnu** populaciju ubacimo (upravo!) zaraženu jedinku. Pretpostavka je da je zaražena jedinka aktivna cijeli period infekcije i da je dobro pomiješana unutar populacije.

**$\sigma$  – BROJ KONTAKATA (CONTACT NUMBER)**, definiramo kao prosječan broj adekvatnih kontakata zaražene jedinke unutar perioda infekcije. Adekvatan kontakt smatramo onaj koji je pogodan za prijenos zaraze ako je zaražena jedinka u kontaktu sa podložnom.

**R – OMJER ZAMJENE (engl. REPLECMENT NUMBER, reproduction number)**, definiramo kao prosječan broj infekcija prouzročenih od zaražene jedinke tijekom cijelog perioda infekcije. Za razliku od  $R_0$  izraz je definiran i nakon početka epidemije.

Na početku zaraze (koja kreće od jedne zaražene jedinke) kada je cijela populacija podložna osim jedne zaražene jedinke, sve tri vrijednosti su jednake. U našem modelu  $R_0$  i  $\sigma$  jednaki su cijelo vrijeme zato jer je broj adekvatnih kontakata broj onih kontakata kojim je moguće prenijeti zarazu bez obzira dali će zaraza biti prenešena tj. bez obzira dali kontakt spaja zaraženu jedinku sa podložnom. U nekim kompliciranijim modelima  $\sigma$  se smanjuje tijekom vremena iz razloga jer se pojavljuje novi odjeljci zaraženih jedinki čija je zaraznost manja pa je manji i broj kontakata pogodnih za prijenos zaraze (npr. SIRC model iz 4. poglavlja). Važna je razlika između R i  $R_0$ . R se odnosi na aktualan broj infekcija pa je on uvijek manji od  $R_0$ , (osima na samom početku epidemije), budući da se nakon početka epidemije broj podložnih smanjio. Iz svega navedenog lako je zaključiti da je R uvijek manji od  $\sigma$ . Općenito vrijedi:

$$R_0 \geq \sigma \geq R$$

Značenje ovih vrijednosti bit će jasnije nakon konkretnih primjerima na modelu.

**Tablica 2.1.** Pregled svih dosad uvedenih oznaka

Oznaka	Opis korištene oznake
M	Odjeljak s novorođenima koji su privremeno imuni
S	Odjeljak s podložnim jedinkama
E	Odjeljak s latentnim jedinkama
I	Odjeljak s zaraznim jedinkama
R	Odjeljak s imunim ili oporavljenim jedinkama
$m, s, e, i, r$	Udio cjelokupne populacije u pojedinom odjeljku
$\beta$	Učestalost kontakata
$1/\delta$	Prosječno vrijeme sa pasivnom imunitetom
$1/\epsilon$	Prosječno vrijeme latencije
$1/\gamma$	Prosječno vrijeme infekcije
$\sigma$	Broj kontakata
$R_0$	Bazni broj reprodukcije
R	Omjer zamjene

## 2.2 FORMULACIJA KLASIČNOG SIR MODELA

Uzimajući u obzir sve dosad navedeno lagano je formulirati osnovni matematički SIR model u kojem koristimo odjeljke S, I i R:

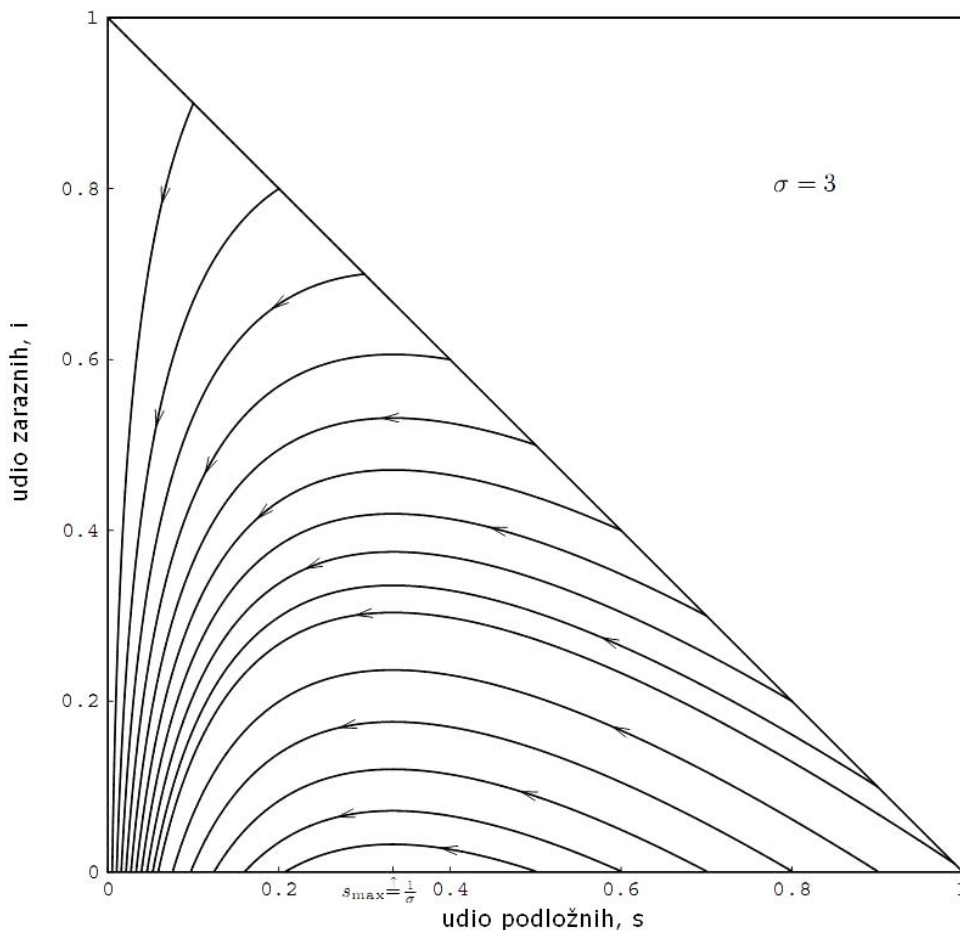
$$\begin{aligned} dS/dt &= -\beta IS/N, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ dR/dt &= \gamma I, & R(0) &= R_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (2.1)$$

SIR model specijalan je slučaj MSEIR modela u kojem smo izostavili odjeljke M i E. U modelu koristimo standardni izraz za učestalost prijelaza, eksponencijalno vrijeme čekanja unutar odjeljka, te pretpostavljamo da je ukupna populacija konstantna N. Ako sve podijelimo sa N dobivamo slijedi:

$$\begin{aligned} ds/dt &= -\beta is, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ di/dt &= \beta is - \gamma i & i(0) &= i_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (2.2)$$

gdje naravno vrijedi:  $r(t) = 1 - s(t) - r(t)$ .

Ako pogledamo prostor stanja  $\mathbf{T}(s, i) = \{(s, i) \mid s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$  za  $t \geq 0$ , sve trajektorije u tom prostoru ne izlaze iz prvog kvadranta tj. sva su rješenja sustava linearnih jednadžbi postoje i cijelo vrijeme su pozitivna što znači da je model matematički i epidemiološki dobro formuliran. (slika 2.2)



**Slika 2.2.** Trajektorije u prostoru stanja  $T(s, i)$  za klasični SIR model

Broj kontakata dan je izrazom  $\sigma = \beta/\gamma$ .  $R_0 = R(0) = \sigma s_0$ ,  $R(t) = \sigma s(t)$ , budući da je najčešće  $s_0 = 1$  (ukupna populacija je podložna) slijedi da je  $R_0 = R(0) = \sigma$ . Oba izraza su intuitivno jasna iz same definicije  $R_0$ ,  $R$ ,  $\sigma$  i  $1/\gamma$ .

**Teorem 2.1**

Neka su  $s(t)$  i  $i(t)$  rješenja od (2.2).

Ako je  $\sigma s_0 \leq 1$  tada  $i(t)$  pada u nulu ako  $t \rightarrow \infty$ .

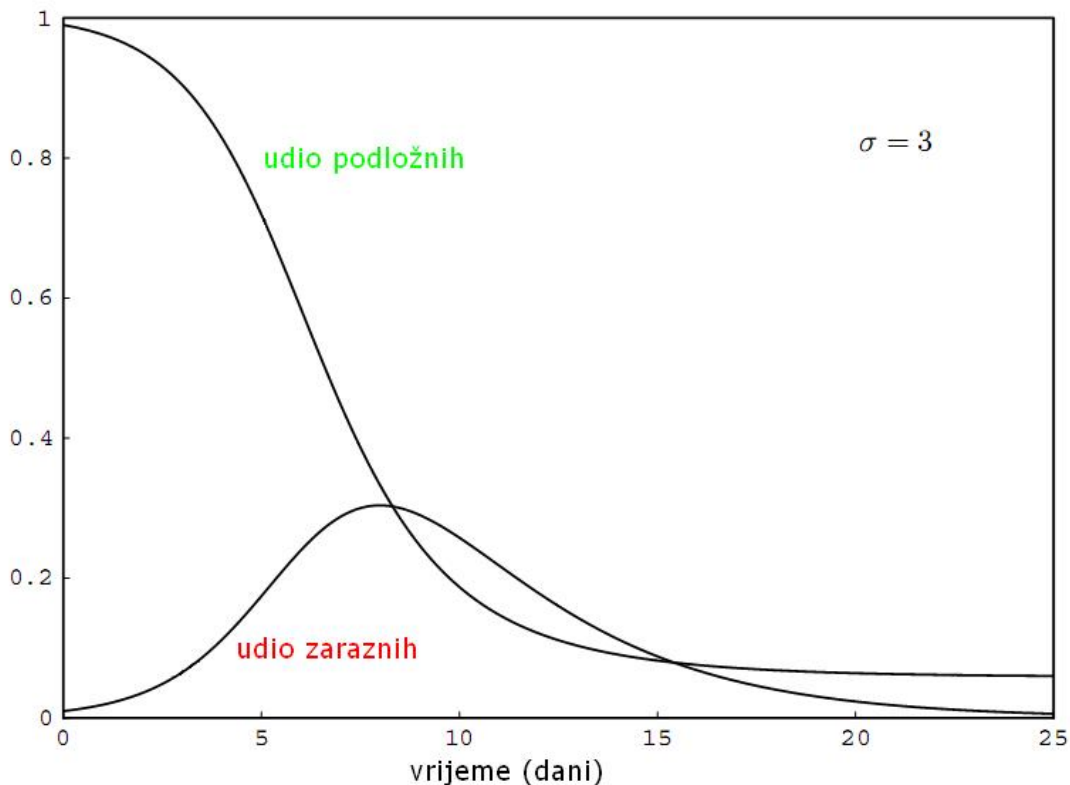
Ako je  $\sigma s_0 > 1$  tada  $i(t)$  prvo raste do svoje maksimalne vrijednosti

$$i_{\max} = i_0 + s_0 - 1/\sigma - [\ln(\sigma s_0)]/\sigma$$

i tek onda pada u nulu za  $t \rightarrow \infty$ .

$s(t)$  je padajuća funkcija koja teži u  $s_\infty$  kada  $t \rightarrow \infty$ .  $s_\infty$  je jedinstveni korijen sljedeće jednadžbe

$$i_0 + s_0 - s_\infty + \ln(s_\infty / s_0)/\sigma = 0 \tag{2.3}$$



**Slika 2.3.** Udio zaraznih i podložnih u vremenu za klasični SIR model (broj kontakata  $\sigma=3$ , prosječno vrijeme infekcije  $1/\gamma = 3$  dana)

Slike 2.2 i 2.3 vrlo zorno predočuju navedeni teorem. Napomenimo sljedeće:  $s(t)$  je padajuća funkcija ali je  $s_\infty$  pozitivna i konačna vrijednost,  $i(t)$  kreće od neke svoje početne vrlo male vrijednosti, doseže svoj maksimum i u beskonačnosti opet pada na nulu. U trenutku kada  $i(t) = i_{\max}$  tada je  $s(t) = s_{\max} = 1/\sigma$ . Epidemija odumire zbog smanjenja broja podložnih jedinki. Kada  $s(t)$  padne ispod vrijednosti  $1/\sigma$  tada  $R=s(t)\sigma$  pada ispod 1 što je nedovoljno za održanje epidemije. Pojasnimo, ako je  $R < 1$ , po definiciji samog  $R$ -a slijedi da u cijelom periodu infekcije zaražena jedinka prosječno zarazi manje od jednog novog, tj. biva zamijenjena s manje od jedne nove zaražene jedinice što dovodi do smanjenja zaraženih jedinki. Važno je primijetiti da epidemija prestaje zbog smanjenja podložnih jedinki. Tu uočavamo važnost parametra  $R_0$ , ako je on veći od 1 (po samoj njegovoj definiciji) dolazi do povećanja broja zaraženih – epidemija, a ako je  $R_0$  manji od 1 broj zaraženih opada – nema epidemije. Vrijednost  $R_0$  određuje **prag epidemije** i vrlo je značajna te se koristi u svim epidemiološkim modelima gotovo bez iznimke.



### 2.3 KLASIČNI MODEL SA STANJEM ENDEMIJE (THE CLASSIC ENDEMIC MODEL)

Sada razmatramo klasični SIR model o kojem uvodimo stopu rođenja i smrti ( $\mu$ ). Model je formuliran sljedećim sustavom jednačbi :

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \mu S - \beta IS/N, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ dI/dt &= \beta IS/N - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ dR/dt &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (2.4)$$

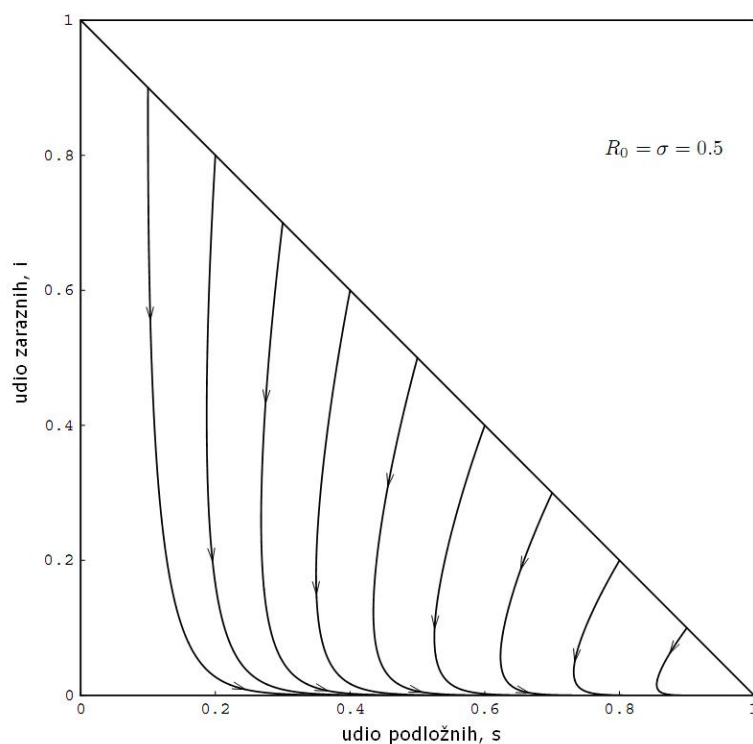
Model je vrlo sličan prijašnjem sa razlikom uvođenja stope novorođenih u S odjeljku  $\mu N$  i smrtne stope  $\mu S$ ,  $\mu I$  i  $\mu R$  u pripadajućim odjeljcima. Stopa smrtnosti i nataliteta je ujednačena pa je ponovo ukupna populacija konstantna,  $S(t) + I(t) + R(t) = N$ . Dijeljenjem (2.4) sa N slijedi:

$$\begin{aligned} ds/dt &= -\beta is + \mu - \mu s, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ di/dt &= \beta is - (\gamma + \mu)i, & i(0) &= i_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (2.5)$$

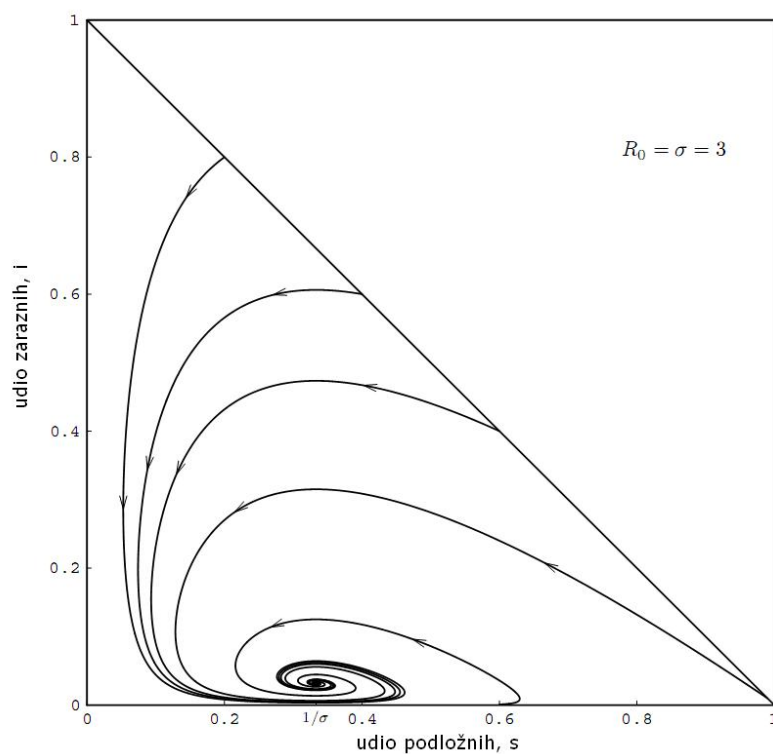
gdje je  $r(t) = 1 - s(t) - i(t)$ . U prostoru stanja  $T(s, i) = \{(s, i) \mid s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$  za  $t \geq 0$  sve su trajektorije pozitivne (slika 2.4) te je model dobro formuliran.  $R_0$  je cijelo vrijeme jednak  $\sigma$  jer se u modelu ne pojavljuju novi odjeljci podložnih i zaraženih:  $R_0 = \sigma = \beta/(\gamma + \mu)$ . Uočavamo da je prosječno vrijeme infekcije u odnosu na prijašnji model korigiran za  $\mu$  i iznosi  $1/(\gamma + \mu)$ .

**TEOREM 2.** Neka su  $(s(t), i(t))$  rješenja od 2.5 unutar T. Ako je  $\sigma \leq 1$  ili  $i_0 = 0$ , tada se trajektorije u prostoru stanja T približavaju **ravnatežnom stanju bez bolesti** (engl. disease free equilibrium) danom sa  $s=1, i=0$ . Ako je  $\sigma > 1$  tada sve trajektorije u T za  $i_0 > 0$  idu prema **ravnatežnom stanju endemije** (engl. endemic equilibrium) ( $s_e = 1/\sigma, i_e = 1/(\sigma - 1)/\beta$ ).

Slike 2.4 i 2.5 jasno predočuju iskazani teorem. Pogledajmo prvo sliku 2.4 ( $\sigma = 0.5 < 1$ ). Vrijednost  $\sigma s$  je također manja od 1 (jer je  $s(t)$  uvijek manji od 1) i stoga udio zaraženih  $i(t)$  pada na nulu. Iz slike 2.4 ne vidimo brzinu promjene broja zaraženih, međutim broj zaraženih brzo opada do vrijednosti koja je blizu nuli i onda polako (uz pretpostavku da je  $1/\mu = 75$  godina) kroz nekih sto godina potpuno iščezne u ravnatežno stanje bez bolesti ( $s = 0, i=1$ ). To je i očekivano jer zbog smrtnosti nakon nekog duljeg vremena svi zaraženi umru, a rađaju se novi podložni. Slika 2.5 pokazuje ponašanje ovog modela u slučaju  $R_0 = \sigma > 1$ . Ako je  $i_0$  jako malen tada je  $s_0$  približno jednak jedan na početku epidemije, vrijedi  $\sigma s_0 > 1$  i zbog toga se broj zaraženih na početku povećava do neke vršne vrijednosti. Kada se broj podložnih smanji do te razine da vrijedi  $\sigma s > 1$  ( $s = 1/\sigma$ ) tada broj zaraženih ponovo počinje padati. Zbog stope rođenja i smrti udio podložnih ponovo se polako povećava i nakon nekog vremena (10 do 20 godina,  $1/\mu = 75$  godina) biva ponovno dostatan za novu manju epidemiju (jer je ponovo ispunjen uvjet  $\sigma s > 1$ ). Ovaj proces alternira do konačnog ravnatežnog stanja endemije ( $s_e, i_e$ ). Iz slike 2.5 vidimo da sve trajektorije ovog modela (sa stopom rođenja i smrti) završavaju u stanju endemije u kojem je vrijednost omjera zamjene  $R = \sigma s = 1$ , što znači da se za vrijeme infekcije jedna zaražena jedinka zamjeni sa točno jednom novom jedinkom (nakon vremena infekcije zaražena jedinka postaje imuna i više ne širi zarazu) pa broj zaraženih jedinki ostaje konstantan. Ovaj model za razliku od prijašnjeg pokazuje svojstvo **endemije** – bolest koja trajno postoji na nekom području.



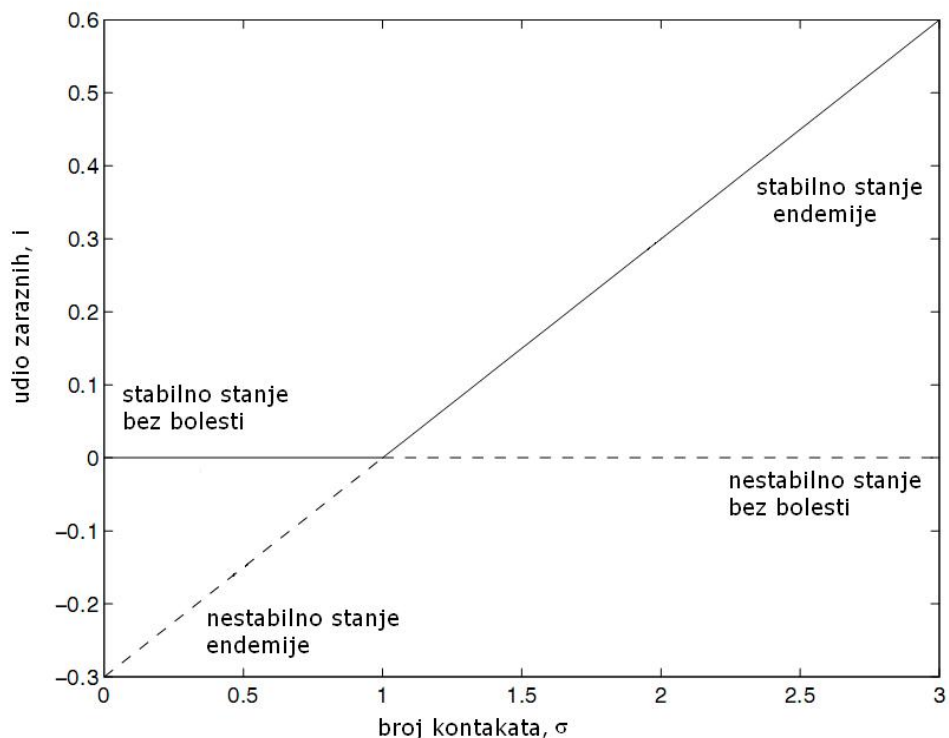
**Slika 2.4.** Trajektorije u prostoru stanja  $T(s, i)$  za klasični SIR model sa stanjem endemije (broj kontakata je  $\sigma < 1$ , prosječno vrijeme infekcije  $1/\gamma = 3$  dana i prosječni životni vijek  $1/\mu = 75$  godina)



**slika 2.5.** Trajektorije u prostoru stanja  $T(s, i)$  za klasični SIR model sa stanjem endemije (broj kontakata je  $\sigma < 1$ , prosječno vrijeme infekcije  $1/\gamma = 3$  dana i prosječni životni vijek  $1/\mu = 60$ )

\*napomena: nerealno mali životni vijek od 60 dana uzet je kako bi se jasno vidjelo spiralno ponašanje prema stanju endemije.

Kod ovog SIR modela javlja se promjena stabilnosti ovih dvaju stanja, stanje endemije i stanje bez bolesti (bifurkacija = račvanje) ovisno o parametru  $\sigma$ . To je prikazano na slici 2.6 Najprije pogledajmo izraz za stanje endemije ( $i_e = 1/(\sigma-1)/\beta$ ). Vidimo da za  $\sigma < 1$   $i_e$  postaje negativan što je epidemiološki i fizikalno neostvarivo. Stanje endemije ( $s_e, i_e$ ) je dakle nestabilno za  $\sigma < 1$ , dok je asimptotski stabilno za  $\sigma > 1$ . S druge strane ravnotežno stanje bez bolesti ( $s=1, i=0$ ) stabilno je za  $\sigma < 1$ , a za  $\sigma > 1$  je nestabilno.



**Slika 2.6.** Bifurkacijski dijagram za klasični SIR model sa stanjem endemije

Slična razmatranja stabilnosti redovito se susreću i za ostale epidemiološke modele. Ovaj primjer je vrlo jednostavan ali dobra podloga za shvaćanje bifurkacijskih dijagrama drugih modela koji znaju biti znatno kompliciraniji.

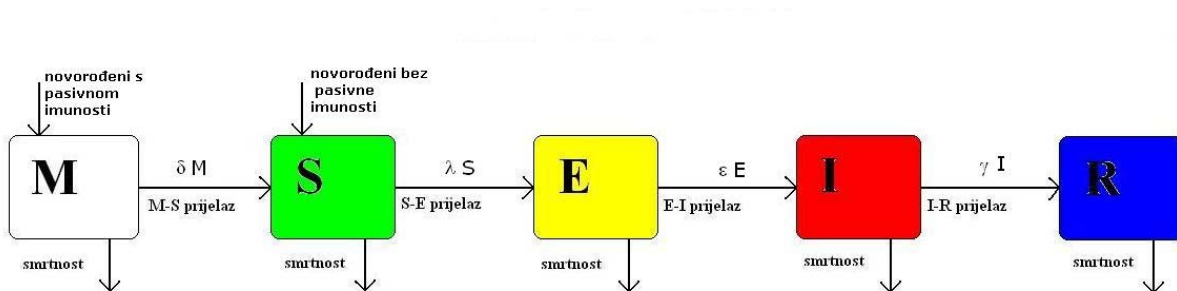
Iz svih razmatranja dosad uočavamo važnost parametra  $R_0 = \sigma$  (uglavnom jednaki) i razlog njegove učestalosti u epidemiološkoj literaturi.  $R_0$  određuje, kao što smo vidjeli, stabilnost pojedinih stanja i općenito ponašanje modela. Ne samo da određuje promjenu stabilnosti iz jednog stanja u drugo, nego određuje kada stanje endemije ulazi u ostvarivu regiju sa pozitivnim udjelom zaraženih što nam kasnije koristi i kao uvjet za dobivanje izraza za  $R_0$ . Ovaj SIR model endemije također vrlo dobro objašnjava pojmove ravnotežnih stanja, stabilnosti i bifurkacije koji se javljaju u većini modela. Iz njega su moguće i najjednostavnije estimacije nekih parametara na osnovu statističkih podataka. Npr. contact number moguće je odrediti na temelju klasičnog SIR modela iz sljedećeg izraza koji slijedi iz (2.2):

$$\sigma \approx \frac{\ln(s_0/s_\infty)}{s_0 - s_\infty}$$

Pomoću ovog izraza lako dobivamo  $\sigma$  koristeći podatke o udjelu zaraženih na početku i kraju epidemije. U drugom (endemic) modelu vrijednost parametra dobivamo još lakše iz izraza za stanje endemije:  $s_e = 1/\sigma$ .

## 2.4 MSEIR model sa eksponencijalnom promjenom ukupne populacije

Pretpostavka o konstantnoj populaciji rijetko je točna. Stopa rođenja i smrti najčešće nisu izbalansirane a često imamo i povećanu smrtnost uzrokovanu od same bolesti (to sad nije razmatrano). Odjeljci u ovom modelu prikazani su transfer dijagramom na slici 2.7.



Slika 2.7. Dijagram prijelaza za MSEIR model

Označit ćemo stopu rođenja sa  $b$ , a stopu smrtnosti sa  $d$ . Dakle vrijedi  $dN/dt = (b-d)N$ . Vrijednost  $(b - d)$  označit ćemo sa  $q$ . Cilj je vidjeti kada (u kojim uvjetima) prema ovom modelu bolest izumire a kada dolazi do endemije. Primijetimo da teoretski  $I$  može težiti u beskonačno a udio zaraženih  $i(t)$  u nulu ako  $N$  raste brže od  $I$ . Slično  $I$  može ići u nulu a  $i(t)$  ne ako  $N$  također teži nuli. Model diferencijalnih jednačini (2.6) jasan je iz slike 2.7. i razmatranja prijašnjeg modela i nije potrebno objašnjavati kako smo do njega došli budući da smo koristili sve osnovne pretpostavke kao i prije.

$$\begin{aligned}
 dM/dt &= b(N - S) - (\delta + d)M, \\
 dS/dt &= bS + \delta M - \beta SI/N - dS, \\
 dE/dt &= \beta SI/N - (\varepsilon + d)E, \\
 dI/dt &= \varepsilon E - (\gamma + d)I, \\
 dR/dt &= \gamma I - dR, \\
 dN/dt &= (b - d)N.
 \end{aligned}
 \tag{1.6}$$

Sada (2.6) podijelimo sa  $N$  i koristeći sljedeće izraze ( $s = 1 - m - e - i - r$ ,  $b = d + q$ ,  $\lambda = \beta i$  gdje je  $\lambda$  **sila infekcije (engl. force of infection)** i označava broj adekvatnih kontakata sa zaraženim jedinkama u jedinici vremena) dobivamo:

$$\begin{aligned}
 dm/dt &= (d + q)(e + i + r) - \delta m, \\
 de/dt &= \lambda(1 - m - e - i - r) - (\varepsilon + d + q)e, \quad \lambda = \beta i, \\
 di/dt &= \varepsilon e - (\gamma + d + q)i, \\
 dr/dt &= \gamma i - (d + q)r.
 \end{aligned}
 \tag{1.7}$$

Ako pogledamo prostor stanja  $D$  za ovaj sustav (MSEIR model)

$$D = \{(m, e, i, r): m \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, m+e+i+r \leq 1\}$$

Sve trajektorije za pozitivno vrijeme  $t$  ne napuštaju  $D$  tj.  $m, e, i, r$ , su veći od nule pa je model epidemiološki dobro postavljen u tom smislu.

$R_0$  (bazični broj reprodukcije) jednak je kao i broj kontakata  $\sigma$  i dan je sljedećim izrazom:

$$R_0 = \sigma = \frac{\beta\varepsilon}{(\gamma + d + q)(\varepsilon + d + q)} \quad (1.8)$$

Gornji izraz je jasan ako pretpostavim da se kod definicije za  $R_0$  smatra da treba proći i vrijeme latencije koje jedinka provede u odjeljku E kad je stavimo potpuno podložnu populaciju. To je i logično jer svaki novozaraženi ide prvo u E odjeljak. Kao u prijašnjim slučajevima  $R_0$  određen je sa  $\beta/\text{vrijeme infekcije}$  ali sada još moramo sve skupa umanjiti za faktor  $\varepsilon/(\varepsilon+d+q)$  tj. za vrijeme provedeno u odjeljku E.

Kao i do sada za sustav ovog modela postoji ravnotežno stanje bez bolesti dano kao  $m=e=i=r=0$  i  $s=1$ , koje je stabilno za  $R_0 < 1$ . Ako je  $R_0 > 1$  tada je stabilno stanje endemije. Navedimo i izraze za stanje endemije:

$$\begin{aligned} m_e &= \frac{d+q}{\delta+d+q} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\ e_e &= \frac{\delta(d+q)}{(\delta+d+q)(\varepsilon+d+q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\ i_e &= \frac{\varepsilon\delta(d+q)}{(\delta+d+q)(\varepsilon+d+q)(\gamma+d+q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \\ r_e &= \frac{\varepsilon\delta\gamma}{(\delta+d+q)(\varepsilon+d+q)(\gamma+d+q)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \end{aligned} \quad (1.9)$$

gdje je  $s_e = 1/R_0 = 1/\sigma$ . Primijetimo da je u stanju endemije  $R = 1$ .

Ispitivanje stabilnosti ovakvog modela i dalje je relativno jednostavno i provodi se Routh–Hurwitz metodom ili sličnim kriterijima za ispitivanje stabilnosti. Iako su takva ispitivanja nužna i za pojedine modele analitički su neizvediva.

Primijetimo još za kraj ovog dijela ako pustimo parametar  $\varepsilon \rightarrow \infty$  učinak je isti kao da smo izostavili E odjeljak.

I još samo malo o cikličnim S(E)IRS modelima. Obični S(E)IRS modeli, uz sve iste pretpostavke kao i ovom modelu i što je važno bez kašnjenja u R odjeljku imaju slično ponašanje kao ovaj MSEIR model. Ponašanje je slično u smislu da, za  $R_0 > 1$ , nakon početne epidemije i oscilacija odlazimo u konačno stanje endemije bez pojavljivanja periodičnog ponašanje što je tema sljedećeg poglavlja.

### 3. Periodičnost epidemiološkog modela

Periodičnost i drugi oblici oscilatornog ponašanja uočeni su u pojavljivanju mnogih zaraznih bolesti kao npr. boginje, zaušnjaci, rubela, vodene kozice, gripa itd. Zabilježeno pojavljivanje gonoreje u SAD-u oscilira jednogodišnjim periodom već 40 godina. Jednogodišnji period možemo opisati pomoću sezonskih oscilacija u faktoru  $\beta$ , a njegovu promjenjivost pripisati sezonskim vremenskim promjenama i npr. periodičnim okupljanima djece u školi. Za mnoge bolesti period pojavljivanja je duži, pa se tako boginje uglavnom pojavljuju svake dvije godine u gradovima u SAD-u i UK-u. Za neke bolesti period između epidemija je 2 do 6 godina.

U ovom poglavlju vidjet ćemo kako se periodičnost može pojaviti u epidemiološkom modelu. Hethcote je otkrio (primjetio) da se, bez external forcing (vremenski ovisnih koeficijenata), u epidemiološkom modelu sa konstantnom populacijom i konstantnim parametrima mogu dobiti periodična rješenja ako i samo ako imamo ciklični (SIRS ili SEIRS model) u kojem imamo značajno kašnjenje u R odjeljku. Pokazano je da i modeli sa nonlinear incidence oblika  $\beta I^p S^q$  mogu dovesti do periodičnosti i drugih oblika trajnih oscilacija za određene vrijednosti parametara  $p$  i  $q$ . Vidimo da se periodičnost može pojaviti zbog strukture samog modela ali i "prisilno" korištenjem vremenski promjenjivih parametara. Periodičnost se također pojavljuje i kod modela u kojem se populacija dijeli u dobne skupine (Models with Age Structure). Ovakav model (kao i neki drugi) ima prigušene oscilacije što je čest slučaj i u stvarnosti kada se kasnije epidemije javljaju sve manjim intenzitetom.

Brojnost ovakvih modela, njihove varijacije i kombinacije, mogućnosti, moguća ponašanja, te matematički proračuni i analize istih gotovo su nemjerljivi. Zato u nastavku slijedi samo kratki, kvalitativni, opis pojedinih modela kod kojih su uočene oscilacije i periodično ponašanje bez dubljeg ulaženja u matematičke analize za postojanje rješenja, stabilnost, bifurkacije i sl.

#### 3.1 Model s periodičnim koeficijentima

Model sa periodičnim infection rate  $\lambda(t)$  uvijek vodi do periodičnog rješenja sa jednakim periodom kao i sam  $\lambda(t)$ . Postojanje stabilnog periodičnog rješenja za periodične koeficijente pokazano je ne samo za najjednostavniji SIR ili SIS model, već i za ciklički SEIRS model, kao i za model sa dobnim skupinama. Periodičnost koeficijenata ne odnosi se samo na  $\lambda(t)$  nego i na vrijeme izlaska iz pojedinog odjeljka. Dok god svi koeficijentu imaju jednako ponašanje (jednak period) ponašanje modela je očekivano sa istim periodom kao i koeficijenti.

#### 3.2 Model s kašnjenjem u R odjeljku

Kad govorimo o kašnjenju u R odjeljku mislimo isključivo na privremenu imunost i S(E)IRS model. Za S(E)IR model sa trajnom imunošću, dinamičnom populacijom ( $N \neq \text{konst}$ ) i distribuiranim vremenom infekcije periodičnost se ne pojavljuje. Vidjeli smo u prvom dijelu kad smo razmatrali takav model da imamo oscilacije i manje ponovljene epidemije uzrokovane novorođenim podložnim. U tom slučaju kada  $t \rightarrow \infty$  postoji endemično stanje sa konstantnim brojem zaraženih i to nije periodičnost. Periodičnost se ne javlja ni kod običnog SIRS modela bez kašnjenja u R odjeljku. Takav model uvijek teži u endemično ravnotežno stanje. Pokazano je zato da SIRS model sa konstantnim vremenom kašnjenja u R i I odjeljku ima netrivialno periodičko rješenje. Hethcote je

razmatrao sljedeći SIRS model sa konstantnom imunošću  $w$ . Za  $t > w$  sistem izgleda ovako:

$$dI(t)/dt = \lambda IS - \gamma I$$

$$R(t) = \int_{t-w}^t \gamma I(u) du$$

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

(3.1)

Pokazano je da ako  $w$  postane puno veći od  $1/\gamma$  sistem gubi asimptotsku stabilnost i dolazi do bifurkacije (Hopf bifurkation) prema lokalno stabilnom periodičnom rješenju. Primijećeno je još jedno zanimljivo svojstvo SIRS modela. Naime običan SIRS model bez kašnjenja ali s većim brojem R odjeljaka oblika  $SIR_1R_2\dots R_nS$  ima periodično rješenje za  $n \geq 3$ . Prema tome u do periodičnosti SIRS modela dolazi ako imamo dovoljno dugo kašnjenje u R odjeljku ili sekvencu od najmanje tri R odjeljka.

### 3.3 Model sa nelinearnim izrazom prijelaza iz S u I odjeljak (Nonlinear Incidence)

Većina modela pretpostavljaju linearni izraz prijelaz oblika  $\lambda IS$  kao što smo naime i mi to radili do sada. Neki modeli sa nelinearnim izrazom prijelaza oblika  $\lambda I^p S^q$  imaju periodično rješenje bez sezonskih promjena u samim parametrima. Mnogi stručnjaci smatraju da ovakva pretpostavka nije dobra u epidemiološkom smislu i da treba više pažnje posvetiti heterogenosti same skupine tj. da treba napuštati pretpostavku o homogenoj i dobro izmiješanoj populaciji. Točnije, takve rasprave su se vodile prije(1989.), u vrijeme kada je pisan članak koji sam konkretno razmatrao dok sam pisao seminar. Jasno je da se danas razvijaju modeli sa heterogenom populacijom u obliku kompleksnih mreža.

Razmotrit ćemo ipak jedan ovakav ciklički SEIRS model sa nonlinear incidence koji je postavio Hethcote i njegove karakteristike:

$$dS/dt = -\lambda I^p S^q + \mu - \mu S + \delta R,$$

$$dE/dt = \lambda I^p S^q - (\varepsilon + \mu)E,$$

$$dI/dt = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I,$$

$$dR/dt = \gamma I - (\delta + \mu)R,$$

$$S + E + I + R = N.$$

(3.2)

Ponašanje modela ponajviše ovisi o parametru  $p$ , dok  $q$  ne utječe puno. Za  $p=1$  imamo SEIRS model sa standardnim ponašanjem. Ispod praga epidemije bolest izumire, a iznad praga približava se endemičnom stanju. Neobično je ponašanje ovog modela za  $0 < p < 1$ . Tada je trivijalno stanje bez bolesti uvijek nestabilno, ne postaji prag epidemije i bolest uvijek postaje endemična. Za  $p > 1$ , bolest izumire ispod praga epidemije, dok ovisno o vrijednosti parametra  $p$  i contact number-a  $\sigma = \lambda \varepsilon / [(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)]$  postoje mnoga pozitivna stabilna i nestabilna **periodična** stanja. Periodično rješenje može se javiti i običnom, necikličkom SEIR modelu ( $\delta = 0$ ) za  $p > 1$  gdje je nonlinear incidence jedini uzrok periodičnosti.

Navedimo još da je razmatran isti ovakva model koji je nadopunjen sa kašnjenjem u R odjeljku. U takvom modelu, za razliku od prethodnog stabilna periodična rješenja javljaju se i za  $0.5 < p < 1$ .

### 3.4 Modeli sa promjenjivom populacijom

Pretpostavka o konstantnoj populaciji valjana je dok god se ukupna populacija  $N$  mijenja za par postotka. Međutim ako je smrtnost uzrokovana samom bolešću značajna, tada je nužno koristiti model sa promjenjivom populacijom. Podsjetimo se da smo u prvom poglavlju imali MSEIR model (2.4) s ujednačenom stopom rođenja i smrti. Činjenica je da tamo nismo imali stabilno periodično rješenje iako naravno, kao i kod jednostavnijeg endemičnog SIR modela, postoje manje oscilacije prije konačnog endemičnog stanja. To nam govori da nema svaki model sa promjenjivom populacijom stabilno periodično rješenje. Ako unutar MSEIR modela (2.4) dodatno pretpostavimo povećanu smrtnost zbog bolesti samo unutar I odjeljka stopom  $\alpha$  takav model također nema stabilno periodično rješenje. Takvi modeli ipak postoje i oni se u svojoj formulaciji ponešto razlikuju od modela (2.4). Kod njih su uvedene neke pretpostavke oko dodatnih odjeljaka i drugačije dinamike među odjeljcima. Mi nećemo u to ulaziti. Važno je znati da do periodičnosti modela može doći i zbog isključivo njegove dinamike u smislu napuštanja pojedinih odjeljaka određenim stopama, ne uzimajući u obzir čimbenike za koje smo do sada rekli da daju periodično rješenje.

### 3.5 Modeli sa dobnim strukturama

Zaboravimo na trenutak periodičnost. Modeli sa podijeljenim dobnim skupinama ili pak sa kontinuiranom distribucijom po godinama jako su zanimljivi i često se koriste budući da dosta vjerno opisuju situaciju koja se javlja unutar ljudske populacije. Kao prvo udio podložne, ali i zaražene populacije u dobnim skupinama opada sa starošću dobne skupine. Mlađa populacije općenito je više izložena raznim kontaktima, a i mladi su više međusobno u kontaktu nego s ostalim dobnim skupinama itd. i zato je jasna uporaba ovakvog modela.

Ovakvu vrstu modela formulirali su još Kermack i McKendrick (1927). Pogledajmo skup diferencijalnih jednačbi koji opisuju jedan takav model:

$$\frac{\partial s}{\partial a} + \frac{\partial s}{\partial t} = -\lambda(t)s - \mu s,$$

$$\frac{\partial i}{\partial a} + \frac{\partial i}{\partial t} = \lambda(t)i - (\gamma + \mu)i,$$

$$\frac{\partial r}{\partial a} + \frac{\partial r}{\partial t} = \gamma i - \mu r,$$

$$\lambda(t) = \beta \int_0^{\infty} i(x,t) dx$$

(3.3)

za koji su početni uvjeti sljedeći:

$$s(a,0) = s_0(a), \quad i(a,0) = i_0(a), \quad r(a,0) = r_0(a),$$

$$s(0,t) = N\mu, \quad i(0,t) = 0, \quad r(0,t) = 0,$$

Sa  $s$ ,  $i$ ,  $r$ , označeni su redom udjeli podložnih, zaraženih i imunih. Ovaj model koristi kontinuiranu distribuciju po godinama u vremenu –  $s(a, t)$ . Kažimo samo da ovakav model nema periodično rješenje.

Kod modela sa diskretnim dobnim grupama populacija je podijeljena po intervalima  $[a_{i-1}, a_i]$ . Tada više ne govorimo o vrijednosti contact rate već o **contact matrix (matrica prijenosa)**. Ovakvi SIR modeli sa dobnim skupinama, uz konstantnu



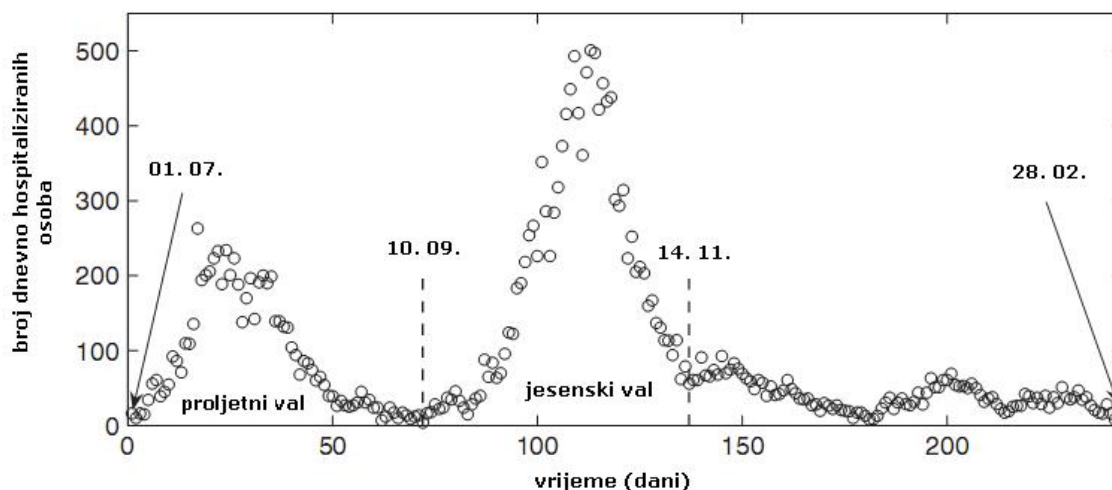
populaciju, pokazuju periodičnost u dva slučaja. Prvi je ako je contact matrix asimetrična (to bi značilo da se dobne skupine različito miješaju), a drugi je očekivano ako su njeni koeficijenti periodični.

Na kraju rezimirajmo kratko. Vidimo da postoje mnogi modeli koji pokazuju periodično i oscilatorno ponašanje. Najopćenitija, ali i od najvećeg interesa, bila bi podjela na modele koji su external forced, tj. prisilno postaju periodični uvođenjem periodičnih koeficijenata. Druga skupina bila bi tzv. autonomno periodični. Oni pokazuju periodično ponašanje zbog same svoje strukture i formulacije i možemo ustvari reći da su sami po sebi periodični.

## 4. Modeliranje konkretnih slučajeva epidemija

### 4.1 Španjolska gripa (1918/1919) Geneva

Ovaj rad istražuje širenje pandemije gripe 1918/19 (tzv. Španjolska gripa) u Ženevi. Zbog same epidemije u mnogim državama dolazi do poteškoća kod prikupljanja statističkih podataka. Statistički podaci o epidemiji u Rusiji uopće nisu zabilježeni, dok u mnogim zemljama trpe razne manjkavosti. Švicarska međutim ima jednu od najpotpunijih baza podataka o Španjolskoj gripi koja je se provodila na državnoj razini od samog početka epidemije. Pandemija gripe 1918/1919 u Švicarskoj pogodila je više od 50% pučanstva. Prvi val pojavio se u lipnju 1918 (proljetni val), a drugi, pogubniji, u listopadu (jesenski val) i treći (zimski val) pojavljuje se krajem 1918. godine. (slika 3.1)

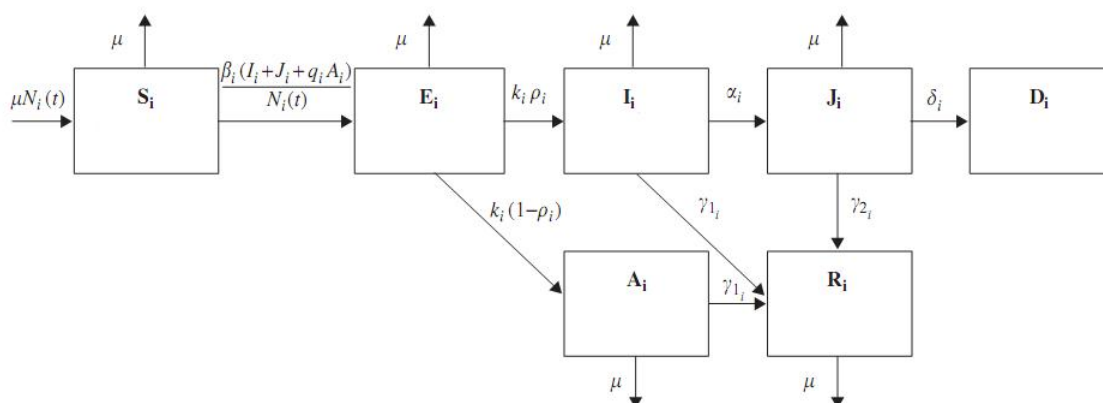


**Slika 4.1.** Španjolska gripa u Ženevi (1918/1919), broj dnevno hospitaliziranih osoba u razdoblju od 01. 07. 1918. do 28. 02. 1919.

### Model

Svaki val se zasebno modelira koristeći standardni model sa odjeljcima. Odjeljci koje koristimo u ovom modelu prikazani su na slici 4.2. Model koristi sljedeće odjeljke: podložni ( $S_i$ ), latentni ( $L_i$ ), zaraženi i oni koji prenose zarazu ( $I_i$ ), zaraženi koji djelomično prenose zarazu ( $A_i$ ), hospitalizirani i evidentirani ( $J_i$ ) i na kraju oporavljeni ( $R_i$ ) i mrtvi ( $D_i$ ). Indeks  $i=1, 2$  označava prvi odnosno drugi val epidemije. Koriste se sljedeće pretpostavke: stopa rođenja i stopa smrtnosti su jednake i iznose  $\mu$ , prije početka prvog vala cijela populacija je podložna, oporavljeni nakon prvog vala postaju imuni i na drugi val epidemije, broj podložnih, oporavljenih i mrtvih na kraju prvog vala odgovara početnim uvjetima drugog vala. Horizontal incidence za ovaj model dan se sljedećim izrazom:  $\beta(I(t) + J(t) + qA(t))/N(t)$  gdje je  $\beta$  transmission rate, a  $0 < q < 1$  faktor redukcije transmisije A odjeljka, tj. faktor  $q$  pokazuje koliko je smanjena zaraznost A odjeljka u odnosi na odjeljke I i J koji su "maksimalno" zarazni. Iako duži, ovaj izraz identičan je osnovnom izrazu iz uvoda ( $\beta I/N$ ) za osnovni SIR model. Kod SIR model samo I klasa prenosi zarazu, dok ovdje zarazu prenose čak tri odjeljka koja su uvrštena u gornji izraz (I, A, J). Vidimo da model pretpostavlja da su hospitalizirani zarazni i da

prenose zarazu istim intenzitetom kao i nehospitalizirani, dok klasa A prenosi zarazu smanjenim intenzitetom ( za faktor  $q$ ). Faktor  $k_i$  određuje prosječno vrijeme boravka u E odjeljku, a faktor  $0 < \rho < 1$  govori nam koliki udio E odjeljka prelazi u I odjeljak a koliki udio prelazi u A odjeljak ( $1 - \rho$ ). Parametri  $q, \delta, \gamma_1, \gamma_2$ , određuju prosječno vrijeme čekanja u pojedinom odjeljku prema slici 4.2. Zaraženi iz I odjeljka mogu biti hospitalizirani sa stopom  $\alpha$  ili se mogu oporaviti bez liječenja (stopa  $\gamma$ ). Hospitalizirani iz odjeljka J mogu se oporaviti stopom  $\gamma_2 = 1 / ( 1/\gamma_1 - 1/\alpha)$  ili umiru stopom  $\delta$ . Parametar  $\delta$  podešava se prema CFP (case fatality proportion – sta god to bilo) prema sljedećoj relaciji  $\delta = [CFP / (1 - CFP)](\mu + \gamma_2)$ .



**Slika 4.2.** Dijagram prijelaza za model španjolske gripe u Ženevi (1918/1919)

Proces širenja epidemije za svaki pojedini vala opisan je sljedećim sustavom diferencijalnih jednačbi (1) koji se lako iščitava iz slike 4.2.

$$\begin{aligned}
 dS(t)/dt &= \mu N_i(t) - \beta_i S_i(t)(I_i(t) + J_i(t) + q_i A_i(t)) / N_i(t) - \mu S_i(t), \\
 dE(t)/dt &= \beta_i S_i(t)(I_i(t) + J_i(t) + q_i A_i(t)) / N_i(t) - (k_i + \mu) E_i(t), \\
 dA(t)/dt &= k_i(1 - \rho_i) E_i(t) - (\gamma_{1i} + \mu) A_i(t), \\
 dI(t)/dt &= k_i \rho_i E_i(t) - (\alpha_i + \gamma_{1i} + \mu) I_i(t), \\
 dJ(t)/dt &= \alpha_i I_i(t) - (\gamma_{2i} + \delta_i + \mu) J_i(t), \\
 dR(t)/dt &= \gamma_{1i}(A_i(t) + I_i(t)) + \gamma_{2i} J_i(t) - \mu R_i(t), \\
 dD(t)/dt &= \delta_i J_i(t), \\
 dC(t)/dt &= \alpha_i I_i(t),
 \end{aligned}$$

**(4.1)**

Vrijednost  $C(t)$  označava broj evidentiranih slučajeva u bolnici prilikom hospitalizacije.  $R_0$  u našem slučaju dan je sljedećim izrazom:

$$R_0 = \frac{\beta_i k_i}{k_i + \mu} \left\{ \rho_i \left( \frac{1}{(\alpha_i + \gamma_{1i} + \mu)} + \frac{\alpha_i}{(\alpha_i + \gamma_{1i} + \mu)(\gamma_{2i} + \delta_i + \mu)} \right) + (1 - \rho_i) \left( \frac{q_i}{\gamma_{1i} + \mu} \right) \right\}$$

**(4.2)**

U gornjem izrazu su uočljivi doprinosi svakog pojedinog odjeljka po redu (I, J, A) i izraz je moguće iščitati iz dijagrama na slici 4.2.

Udio građana koji su zatražili medicinsku pomoć i koji su evidentirani dan je sljedećim izrazom:

$$O_i = \frac{\alpha_i}{\alpha_i + \gamma_i + \mu_i}$$

(4.3)

Postoje i oni koji nisu zatražili medicinsku pomoć, oni nisu hospitalizirani ni evidentirani. Njihov udio dan je sljedećim izrazom:

$$U_i = \frac{\gamma_i}{\alpha_i + \gamma_i + \mu_i}$$

(4.4)

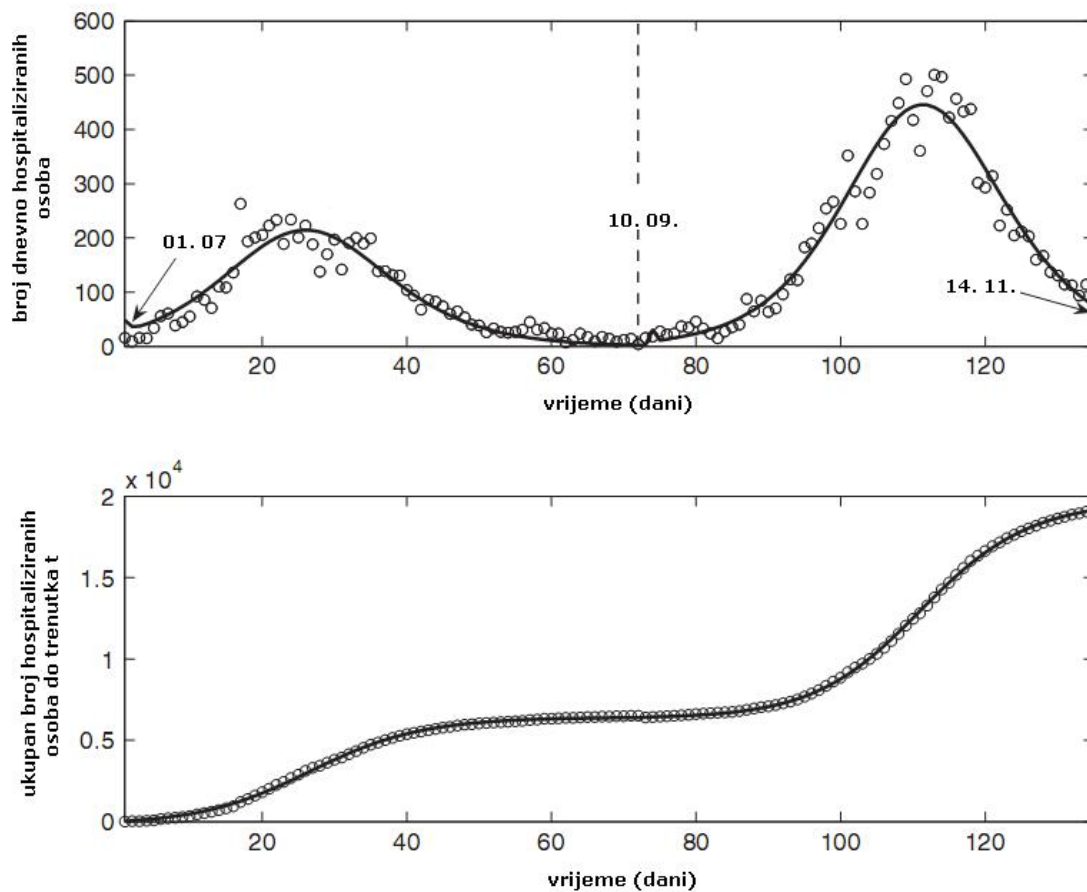
Upravo udio onih koji nisu evidentirani jedan je od problema kod usporedbe dobivenih rezultata i statističkih podataka evidentiranih u bolnici. Ovaj model rješava taj problem.

U to vrijeme u Ženevi prosječni životni vijek bio je 60 godina =  $1/\mu$ . Za Španjolsku gripu period latencije obično se uzima  $1/k = 1.9$  dana za oba vala. Parametri  $\beta, \gamma, \alpha, q, \rho,$  i početne vrijednosti estimirane su prilagođavanjem funkcije  $C(t, \theta_i)$  i službenih podataka oboljelih metodom najmanjeg kvadrata, gdje je  $\theta_i$  vektor traženih parametara za pojedini val. Budući da se u ovom seminaru koncentriramo na sam model nećemo više o estimaciji parametara iako je ona u radu malo detaljnije objašnjena. Estimirani parametri dani su u sljedećoj tablici:

**Tablica 4.1.** Parametri i njihove estimirane vrijednosti za model španjolske gripe u Ženvi za proljetni i jesenski val

parametar	opis parametra	Estimirane vrijednosti	
		Proljetni val	Jesenski val
$\beta$	Transmission rate(days <sup>-1</sup> )	8.00	5.75
$\gamma_1$	Recovery rate(days <sup>-1</sup> )	0.34	0.45
$\alpha$	Diagnostic rate(days <sup>-1</sup> )	0.51	2.14
$q$	Relative infectiousness of the asymptomatic class	0.003	0.014
$\rho$	Proportion of clinical infections	0.10	0.36
$\gamma_2$	Recovery rate of hospitalized class(days <sup>-1</sup> )	1.10	0.58
$\delta$	Mortality rate(days <sup>-1</sup> )	0.01	0.02
$k$	Rate of progression to infectious(days <sup>-1</sup> )	0.53	0.53
$\mu$	Birth and natural death rate(days <sup>-1</sup> )	$1/(60*365)$	$1/(60*365)$
$E(0)$	Initial number of exposed individuals	207	9
$I(0)$	Initial number of infectious individuals	132	34

Još ćemo samo pokazati simulacijom dobivene rezultate i njihovu usporedbu s prikupljenim podacima (slika 4.3).



**Slika 4.3.** Rezultati dobiveni simulacijom (na temelju postavljenog modela) i usporedba sa prikupljenim podacima

## 4.2 CODE RED WORM – two factor worm model

Ovaj rad modelira epidemiju Code Red virusa na internetu koja se dogodila u lipnju 2001. godine. Virus je napadao isključivo Windows 2000 sa IIS serverom zbog greške koja je na njemu uočena. Model se također bazira na tradicionalnom epidemiološkom modelu (Kermack-McKendrick) te koristi osnovnu pretpostavku o homogenoj populaciji (tj. mreži) što odgovara načinu širenja ovog virusa. Virus je nasumično odabirao 99 IP adresa i pokušavao se spojiti na pojedini server i nakon uspješnog spajanja kopirao se na napadnuti server. Ukoliko se ne uspije spojiti na generiranu IP adresu slučajnim odabirom generira se nova dok ne dođe do spajanja. Svaka nova kopija ponavlja isti postupak, tj. pokušava se ponovo spojiti na 99 novih adresa što dovodi do jako brzog širenja virusa. Vidimo da je virus Code Red mogao direktno napasti bilo koji server što odgovara pretpostavci o homogenoj populaciji. Međutim neki virusi se šire pod utjecajem topologije mreže kao npr. Melissa ili Love Bug. Tada ovakav standardni model nije prikladan.

Kao što i sam naslov sugerira model uzima u obzir dva faktora karakteristična za širenje ovog virusa:

1. Ljudske protumjere koje rezultiraju uklanjanjem i podložnih i zaraženih iz cirkulacije, koji naravno postaju imuni.
2. Postupno smanjenje faktora  $\beta(t)$  kroz vrijeme zbog smetnji i zakrčenja na internetskim putevima uzrokovanih samim virusom.

Prijašnji modeli nisu razmatrali ove činjenice i uglavnom se ovaj virus pokušao modelirati standardnim SIS ili eventualno SIR modelom.

**Tablica 4.4.** Oznake korištene kod two-factor worm modela

Oznake	Opis oznake
$S(t)$	Broj podložnih jedinki u vremenu $t$
$I(t)$	Broj zaraznih jedinki u vremenu $t$
$R(t)$	Broj imunih jedinki koje su prošle iz I odjeljka
$Q(t)$	Broj imunih jedinki koje su prošle iz S odjeljka
$N$	Ukupan broj jedinki koje razmatramo, $N=I(t)+R(t)+Q(t)+S(t)$
$J(t)$	Broj jedinki koje su se zarazile do vremena $t$ , $J(t)=I(t)+R(t)$
$C(t)$	Ukupan broj imunih jedinki, $C(t)=R(t)+Q(t)$
$\beta(t)$	Stopa zaraze u vremenu $t$
$D(t)$	Vrijeme kašnjenja između dvije uzastopne infekcije

Vidimo da autor koristi neke oznake koje nismo do sada susreli. Nove oznake koje su korištene su:  $Q(t)$  – broj izbrisanih virusa iz klase podložnih zbog pretpostavke o ljudskim protumjerama,  $J(t) = I(t) + R(t)$  – to je broj onih koji su ikad bili zaraženi bez obzira dali su još zaraženi, očigledno je da vrijedi  $dJ(t)/dt = -dS(t)/dt$ ,  $C(t) = R(t) + Q(t)$  ukupan broj izbrisanih,  $D(t)$  - vrijeme kašnjenja između dvije uzastopne infekcije koje predstavlja vrijeme potrebno da Code Red pronađe IP adresu. Sada jednostavno možemo napisati diferencijalnu jednadžbu koja opisuje promjenu podložnih i zaraženih u vremenu uzimajući u obzir  $S(t) = N - I(t) - R(t) - Q(t)$  (naravno pretpostavili smo da je  $N$  konstantan):

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta(t)S(t)I(t) - \frac{dQ(t)}{dt}.$$

**(4.5)**

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta(t)[N - R(t) - I(t) - Q(t)]I(t) - \frac{dR(t)}{dt}. \quad (4.6)$$

Iako je strogo gledano širenje virusa na internetu diskretan proces mi ga modeliramo kao kontinuirani koristeći diferencijalne jednačbe (4.5) i (4.6). To u našem slučaju nije ni važno budući da nas prije svega zanima struktura samog modela i njegovo slaganje sa stvarnim podacima.

Najprije je potrebno odrediti jednačbe koje opisuju vrijednosti  $R(t)$ ,  $Q(t)$ , i  $\beta(t)$ . Za proces brisanja virusa iz klase I koristimo standardnu pretpostavku o eksponencijalnoj distribuciji vremena čekanja u odjeljku:

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) \quad (4.7)$$

Proces brisanja iz klase S malo je kompliciraniji. Tek nakon nekog vremena ljudi počinju poduzimat protumjere što rezultira brisanjem podložnih. Što vrijeme više odmiče to su protumjere sve jače. Iz gore navedenog zaključujemo da se proces brisanja iz klase S može opisati jednako kao i sama propagacija virusa:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = \mu S(t)J(t) \quad (4.8)$$

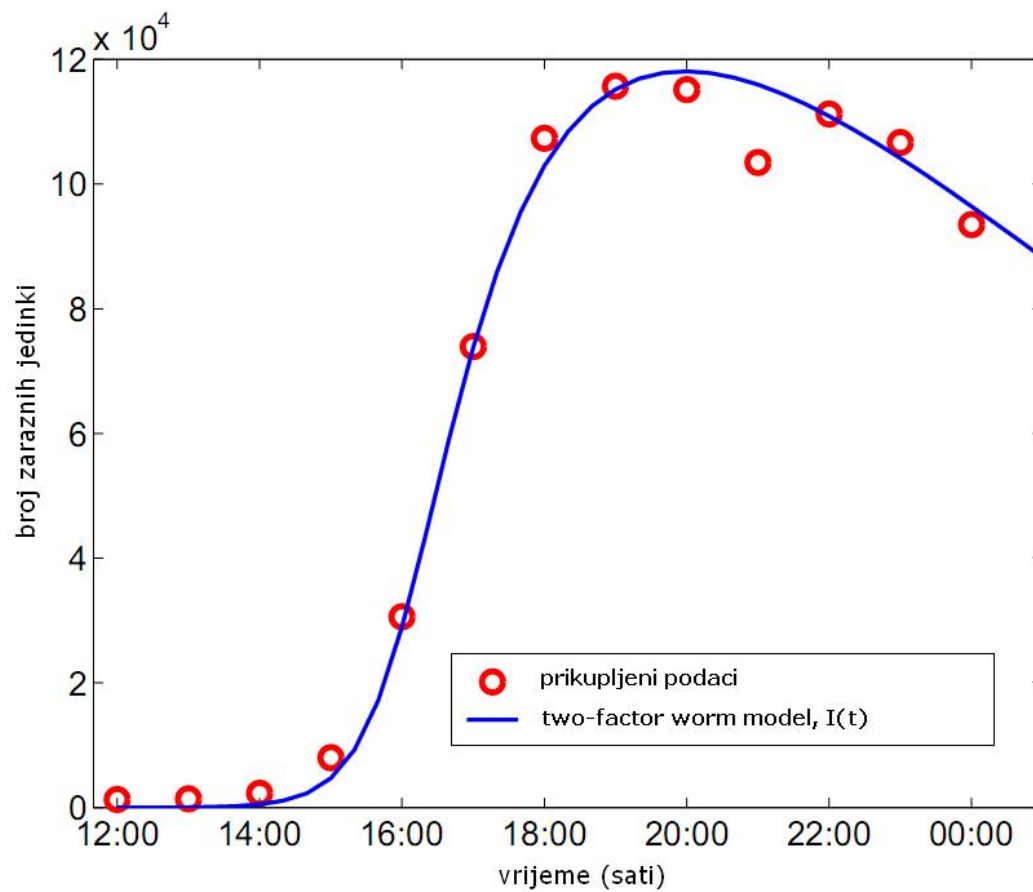
Na kraju je opisano i opadajuće ponašanje faktora  $\beta(t)$  (smetnje i zakrčenje internetskih puteva) kao:

$$\beta(t) = \beta_0 \left[ 1 - \frac{I(t)}{N} \right]^\eta \quad (4.9)$$

gdje je  $\beta_0$  inicijalni transimission rate, a eksponent  $\eta$  služi za podešavanje. Ukoliko  $\eta=0$  tada je  $\beta(t)$  standardno jednak konstanti. Slijedi kompletni sustav diferencijalnih jednačbi:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta(t)S(t)I(t) - dQ(t)/dt \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) \\ \frac{dQ(t)}{dt} &= \mu S(t)J(t) \\ \beta(t) &= \beta_0 [1 - I(t)/N]^\eta \\ N &= S(t) + I(t) + R(t) + Q(t) \\ I(0) &= I_0 \ll N; \quad S(0) = N - I_0; \quad R(0) = Q(0) = 0; \end{aligned} \quad (4.10)$$

Ovaj model simuliran je u Matlabu za sljedeće parametre  $N = 1\,000\,000$ ,  $I_0 = 1$ ,  $\eta=3$ ,  $\gamma=0.05$   $\mu = 0.06/N$  i  $\beta_0 = 0.8/N$ . Rezultati simulacije prikazani su na slici 4.4, a njihovo podudaranje sa stvarnim podacima na slici 4.4. Vidimo da je slaganje zadovoljavajuće.



**Slika 4.4.** Usporedba dobivenih rezultata sa stvarnim podacima za postavljeni two-factor worm model

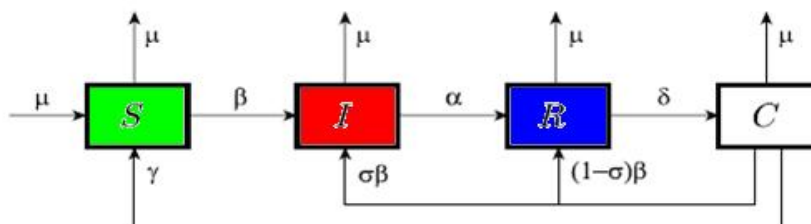


### 4.3 SIRC model influence A

SIRC model je poboljšani SIR model kojem smo dodali poseban odjeljak C (cross – immune) djelomično imunih jedinki. Ovaj model pogodan je za modeliranje influenze A zbog same prirode virusa i njegovih mutacija kroz vrijeme koje dovode do djelomične imunosti osoba koje su bile zaražene virusom prije njegove mutacije. Za sve tipove virusa Influenze (A, B, C) karakteristične su promjene koje se odigravaju na hemoglutininu (HA) i neurominidazi (NA). Kod manjih promjena tzv. antigenskog skretanja (antigenic drift) riječ je promjeni sekvencija nekoliko aminokiselina u polipeptidnim lancima HA i NA. Učestalost promjene manja je od 1% na godinu te iako postoji imunosna zaštita pučanstva virus može svake godine uzrokovati epidemiju. Virusne antigenske varijacije (antigenske izmjene, en. antigenic shift) posljedica su korjenitih promjena (20 do 50%) sastava i redoslijeda aminokiselina u polipeptidnom lancu. Na tu vrstu promjena pučanstvo nije imuno i obolijeva u obliku pandemija. Razlika u strukturi između dva virusa utječe na stupanj djelomične imunosti. Za vrijeme epidemije najvažniji prijenosnici su djeca jer ona najlakše obolijevaju (slaba imunost). Virus se najbolje održava u okolišu zimi kada su vlažnost i temperatura zraka niski. U posljednjih 90 godina velike su pandemije influenze bile ove: 1918.-1919. (španjolska gripa – A1/H1N1), 1957-1958. (azijska gripa – A2/H2N2) i 1968. (hongkoška gripa – A3/H3N2). Rekombinacija gena ptičjih sojeva s genima cirkulirajućih humanih sojeva bila je presudna za razvoj pandemija u ovom stoljeću. Epidemija influenze tipa A pojavljuje se u zimskim mjesecima u umjerenom klimatskom pojasu. U tropskim i subtropskim krajevima epidemije se pojavljuju u vlažnom razdoblju godine.

Za opis pandemije i epidemije influenze A i djelomične imunosti, osim ovog (SIRC), bili su predlagani i drugi modeli koji su uglavnom bili prekomplikirani. Problem djelomične imunosti u tim modelima rješavao se prostorom virusa "raznih intenziteta".

Ekperimentalno je pokazano da vjerojatnost, da će se prije zaražena osoba zaraziti novim (driftanim) cirkulirajućim virusom, linearno raste s vremenom od trenutka zadnje zaraze. Zato uvodimo novi C odjeljak (cross immune) kako bi obuhvatili prijelazno stanje između potpuno podložnih (S) i potpuno imunih (R). Kao što smo naveli u tom odjeljku nalaze se osobe s djelomičnom imunošću koja je uzrokovana antigenskim promjenama od zadnje zaraze.



Slika 4.5. Dijagram prijelaza za SIRC model

Dijagram SIRC modela prikazan je na slici 4.5. Vidimo da nakon imunosti (odjeljak R) jedinice prelaze u (klasu C), postaju djelomično imune. Kao što smo objasnili, nakon nekog vremena i promjene u strukturi virusa imuni postaju djelomično imuni. Udio C odjeljka koji se zarazi sa novim virusom i postane ponovo zaražen označen je sa  $\sigma$ . Pogledajmo sustav diferencijalnih jednadžbi za ovaj model:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \mu(1-S) - \beta SI + \gamma C, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta SI + \sigma \beta CI - (\mu + \alpha)I, \\ \frac{dR(t)}{dt} &= (1-\sigma)\beta CI + \alpha I - (\mu + \delta)R, \\ \frac{dC(t)}{dt} &= \delta R - \beta CI - (\mu + \gamma)C,\end{aligned}$$

(4.11)

Parametri  $\mu$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  i  $\alpha$ , imaju jednako značenje kao kod prijašnjih modela.  $\beta$  označava transmision rate,  $\mu$  je stopa rođenja odnosno smrtnosti, a  $\delta$ ,  $\gamma$  i  $\alpha$  označavaju prosječno vrijeme boravka u odjeljku I, C i R. Vrijednost parametra  $1/\alpha$  je (trajanje gripe kod pojedinca) dobro poznata i iznosi 2 do 7 dana. Određivanje vrijednosti parametara  $\sigma$ ,  $\delta$  i  $\gamma$  u mnogočemu izlazi iz okvira ovog rada pa će stoga samo, u tablici 4.5, biti navedene njihove vrijednosti. Za nas je bitno samo njihovo značenje u sklopu modela. Ponovimo tek kako parametar  $\sigma$  označava prosječnu vjerojatnost ponovne zaraze jedinki u C odjeljku. Vjerojatnost linearno raste sa vremenom od trenutka posljednje zaraze za parametar  $r$  koji je eksperimentalno procijenjen ( $r = 0,026/\text{god}$ ) Navest ćemo i sljedeći izraz :

$$\sigma \cong r[\delta^{-1} + \gamma^{-1}]$$

(4.12)

gdje izraz u zagradi daje vrijeme od zadnje zaraze tj. srednje vrijeme provedeno u oba odjeljka (R i C).

**Tablica 4.5.** Parametri korišteni za SIRC model i njihove vrijednosti

Parametar	Min	Max
$\mu$	$1/80y^{-1}$	$1/40y^{-1}$
$\alpha$	$365/7y^{-1}$	$365/2y^{-1}$
$\gamma$	$1/5y^{-1}$	$1/2y^{-1}$
$\delta$	$1/2y^{-1}$	$1y^{-1}$
$\sigma$	0.05	0.2
$R_0$	2	10

Matematički gledano ako  $\sigma$  teži u 1, odjeljci S i C praktički se ne razlikuju i dobivamo klasični SIRS model što pokazuje i dobiveni izraz.

$$\dot{S} + \dot{C} = \mu[1 - (S + C)] - \beta(S + C)I + \delta R.$$

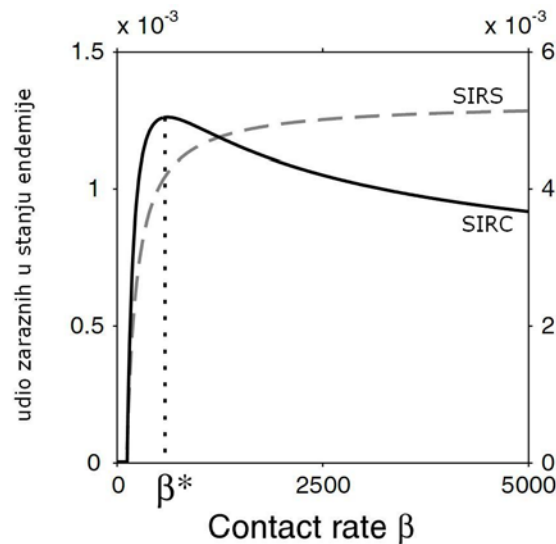
#### Ponašanje modela

Ovaj model ima vrlo slično ponašanje kao i osnovni ciklički SIRS model. Ispod praga epidemije imamo ravnotežno stanje bez bolesti, bolest izumire. Iznad praga epidemije odlazimo u ravnotežno stanje endemije. Prag epidemije standardno je određen iznosom  $R_0$  koji je dan sljedećim već vrlo očitim izrazom:

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \alpha} < 1.$$

(4.13)

Kod ovog modela vrijede i standardna razmatranja stabilnosti kao i utjecaj  $R_0$  na stabilnost sustava. Unatoč velikoj sličnosti SIRC i SIRS modela postoji značajna razlika prikazana slikom 4.7. Na slici je prikazan udio zaražene populacije u stanju endemije u ovisnosti o faktoru  $\beta$ . Za SIRS taj iznos monotono raste sa  $\beta$ , dok kod SIRC modela postoji konačna vrijednost  $\beta^*$  za koju udio zaražene populacije doseže maksimum i nakon toga pada. Jednostavno objašnjenje je da veći  $\beta$  znači više kontakata i veću vjerojatnost da će jedinka iz C odjeljka doći u kontakt sa istom vrstom virusa s kojom je već zaražena. U tom slučaju jedinka ne obolijeva već suprotno njen imunitet se obnavlja (booster effect) i dolazi do skoka ponovo u R odjeljak i tako biva imuna dulje vrijeme.



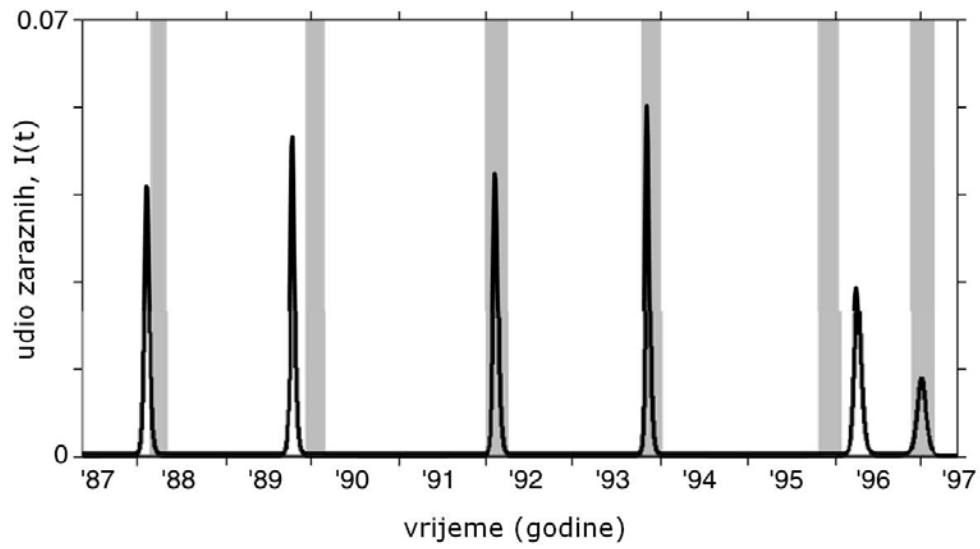
**Slika 4.6.** Ovisnost udjela zaraznih o vrijednosti  $\beta$  u stanju endemije za SIRC i SIRS model

Efekt sezonskog vladanja samog modela dodatno potaknut izvana (externall forced) periodizacijom samo faktora  $\beta$ . Pretpostavka je da je period jednogodišnji i da je periodičnost opisana najjednostavnijom kosinusnom funkcijom:

$$\beta(t) = \beta_0(1 + \varepsilon \cos(2\pi t)), \quad (4.14)$$

gdje je faktor  $\beta_0$  osnovni faktor transmisije, a  $0 < \varepsilon < 1$  označava stupanj sezonskog vladanja (degree of seasonality). Parametri  $\beta_0$  i  $\varepsilon$  značajno utječu na vladanje modela, prije svega na njegovu stabilnost i moguće kaotično vladanje.

Pogledajmo za kraj još samo rezultate koji su dobiveni simulacijom i njihova usporedba sa prikupljenim podacima (slika 4.8). Uz odgovarajuće parametre (s obzirom na podneblje, karakteristike pučanstva itd.) dobiveni su vrlo dobri rezultati. Zanimljiva je činjenica da je pomoću vrlo jednostavnog modela opisana pojava privremene imunosti. Poseban značaj ima činjenica da se kroz duži vremenski period (10 godina) uspjelo dosta točno predvidjeti pojavljivanje influence A. Malo veće odstupanje postaji jedino na 96. godini.



**Slika 4.7.** Usporedba dobivenih rezultata sa stvarnim podacima na područjima s umjerenom klimom za postavljeni SIRC model

## 5. Zaključak

Prvobitni moj zadatak bio je istražiti epidemije koje se šire u valovima kako bi kasnije to povezali sa kompleksnim mrežama. Naglasak je bio na valovima! Naime, širenje epidemije u valovima? Sve epidemije (na koje sam naišao), tj. matematički modeli imaju rješenje u obliku vala. Na početku dolazi do povećanja udjela zaraženih, a kasnije, kada broj podložnih padne i zaraza se nema kome prenijeti, udio zaraženih pada. Neke se epidemije pojavljuju u jednom valu, neke u nekoliko valova, a neke manje-više periodično u određenim vremenskim intervalima. Uzroci ponovnog pojavljivanja i periodičnosti su različiti i time se bave medicinari, biolozi... (osim naravno ako nije riječ o virusima na internetu). Međutim njihovo je razumijevanje nužno za učinkovitost modela. Podatke o uzrocima periodičnosti tada koristimo kod uključivanja raznih pretpostavki modela (vrste odjeljaka, njihova dinamika, vrijednosti parametara... itd) Međutim načini modeliranja samih valova uvijek su jednaki. Takve valove možemo tada modelirati (kao u poglavlju 3.1) svaki val posebno ili pokušati ukomponirati unutar periodičnog modela (primjer SIRC modela iz 4.3). Mislim dakle da su kod modeliranja epidemija najvažniji podaci o uzrocima njihovog pojavljivanja koje kasnije treba ugraditi u adekvatan model.

A sada vrlo kratko mišljenje o valovima i kompleksnim mrežama te njihovom sjedinjavanju. Mnoge su simulacije provedene za osnovni SIR modele unutar raznih mreža. Dobiveni rezultati su se razlikovali u npr. maksimalnom broju zaraženih i slično, međutim za sve je bilo zajedničko standardno ponašanje u obliku vala. Mislim dakle da modeliranje epidemija u više valova unutar mreža na način "jedan po jedan" ne bi bilo ništa novo. Zato, budući da nisam naišao na ništa slično mislim, da bi zanimljivo bilo istražiti periodičnost modela unutar topologije mreža. Mišljenja sam da bi se periodični modeli navedeni u seminaru također uspješno mogli primjeniti unutar topologije mreže, a vrlo bi zanimljivo bilo ispitati razna topološka svojstva mreža koja bi eventualno mogla uzrokovati pojavljivanje novih valova epidemije.

## 6. Literatura

- [1] (H.W. Hethcote) The mathematics of infectious diseases, *SIAM Review* 42 (2000) 599- 653. (54 page invited review paper in the primary journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics)
- [2] (H.W. Hethcote and S.A. Levin) Periodicity in epidemiological models, In *Applied Mathematical Ecology*, L. Gross, T.G. Hallam and S.A. Levin, {eds.}, Springer, Berlin, 1989, 193-211.
- [3] (L. Gao, J. Mena-Lorca and H.W. Hethcote) Four SEI endemic models with periodicity and separatrices, *Math. Biosci.* 128 (1995) 157-184.
- [4] (H.W. Hethcote, M.A. Lewis and P. van den Driessche) An epidemiological model with a delay and a nonlinear incidence rate, *J. Math. Biology* 27 (1989) 49-64.
- [5] (W.M. Liu, H.W. Hethcote and S.A. Levin) Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates, *J. Math. Biology* 25 (1987) 359-380.
- [6] (Ammon CE) Spanish flu epidemic in 1918 in Geneva. Switzerland *Euro Surveill* 2002;7:190-2.
- [7] (Chowell G; Ammon CE; Hengartner NW) Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland. *Vaccine.* 2006; 24(44-46):6747-50 (ISSN: 0264-410X).
- [8] (C. C. Zou, W. Gong, and D. Towsley) Code Red Worm Propagation Modeling and Analysis. In *Proceedings of the 9th ACM conference on Computer and communications security*, Washington, DC, USA, November 2002.
- [9] (Renato Casagrandi, Luca Bolzoni, Simon A. Levin, Viggo Andreasen) The SIRC model and influenza A, *Mathematical Biosciences* 200 (2006) 152-169.