

2015

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA
DISKRETNI SIR EPIDEMIČNI MODELI
IN DINAMIKA VIRUSOV GRIPE

KLEMEN KRNEL

KRNEL

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Diskretni SIR epidemični modeli in dinamika virusov gripe

(Discrete SIR epidemic models and the dynamics of influenza viruses)

Ime in priimek: Klemen Krnel
Študijski program: Bioinformatika
Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

Koper, september 2015

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Klemen KRNEL

Naslov zaključne naloge: Diskretni SIR epidemični modeli in dinamika virusov gripe

Kraj: Koper

Leto: 2015

Število listov: 23 Število slik: 7 Število referenc: 8 Število prilog: 1
Število strani prilog: 2

Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

Ključne besede: matematični model, SIR model, epidemija, gripa, osnovno reprodukcijsko število

Izvleček:

V zaključni nalogi predstavimo diskretni SIR matematični model kot enostaven model širjenja virusa gripe v zaprti populaciji. Prvi del naloge je namenjen matematični analizi modela: obravnavamo pojma ravnovesne točke in lokalne (asimptotske) stabilnosti ravnovesnih točk ter spoznamo pojem osnovnega reprodukcijskega števila \mathcal{R}_0 . S pomočjo \mathcal{R}_0 odgovorimo na vprašanje: kdaj pojav nalezljive bolezni v populaciji pripelje do epidemije? V drugem delu naloge ugotavljamo, ali diskretni SIR modeli zadovoljivo zajamejo dinamiko različnih sevov gripe v ZDA v sezonah 2013/14 ter 2014/2015. Ocenimo parametre modela in nato izbran model uporabimo za numerično analizo in primerjavo učinkovitosti treh ukrepov za preprečevanje širjenja nalezljivih bolezni, to so uporaba cepiv, zdravil ter omejevanja stikov med posamezniki. Pri tem uporabimo podatke, ki so javno dostopni na spletni strani Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Key words documentation

Name and SURNAME: Klemen KRNEL

Title of the final project paper: Discrete SIR epidemic models and the dynamics of influenza viruses

Place: Koper

Year: 2015

Number of pages: 23 Number of figures: 7 Number of references: 8

Number of appendix: 1 Number of appendix pages: 2

Mentor: Assist. Prof. Barbara Boldin, PhD

Keywords: mathematical model, SIR model, epidemic, influenza, basic reproduction number

Abstract:

In the final project paper we present a discrete time SIR mathematical model as a simple model for the spread of influenza viruses in closed populations. The first part of the paper contains some mathematical analysis of the model: we present the notions of a steady state and local asymptotic stability of a steady state and introduce the notion of a basic reproduction number \mathcal{R}_0 . Using \mathcal{R}_0 we answer the following question: when does introduction of an infectious disease in a closed population lead to an epidemic? In the second part of the paper we explore whether our discrete time SIR model is a suitable model to describe the dynamics of various influenza strains in the USA in seasons 2013/14 and 2014/15. We estimate model parameters and use the model to numerically analyse and compare the efficacy of three control measures, namely the use of vaccines, medication and decreasing the contact intensity among individuals. In order to do that, we use the publicly available data of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Barbari Boldin za strokovnost, prijaznost in predvsem potrpežljivost pri pisanju zaključne naloge.

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem za pomoč in podporo pri študiju.

Kazalo vsebine

1 UVOD.....	1
2 OD BIOLOŠKEGA PROBLEMA DO MATEMATIČNEGA MODELA.....	2
2.1 Matematični modeli v biologiji.....	2
2.2 Nekaj o virusu gripe.....	2
2.3 Formulacija modela	3
3 ANALIZA MODELA.....	6
3.1 Ravnovesna stanja in njihova lokalna (asimptotska) stabilnost.....	6
3.2 Analiza SIR modela	9
4 DINAMIKA VIRUSOV GRIPE V ZDA V SEZONAH 2013/2014 IN 2014/2015.....	12
4.1 Dinamika seva H1N1 v letu 2013/14.....	13
4.2 Dinamika sevov H3 v sezoni 2013/14	14
4.3 Dinamika seva H1N1 v letu 2014/15.....	14
4.4 Dinamika sevov H3 v sezoni 2014/15	15
5 KONTROLNI UKREPI.....	16
5.1 Kontrolni ukrepi za omejevanje širjenja seva H1N1 v letu 2013/2014	17
5.2 Kontrolni ukrepi za omejevanje širjenja sevov H3 v letu 2013/2014	20
6 ZAKLJUČEK	21
7 LITERATURA IN VIRI.....	23

Kazalo slik in grafikonov

Slika 1: Grafa okuženih s H1N1 v sezoni 2013/14 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča) ...	13
Slika 2: Grafa okuženih s sevi H3 v sezoni 2013/14 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča) .	14
Slika 3: Grafa okuženih s H1N1 v sezoni 2014/15 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča) ...	15
lika 4: Grafa okuženih s sevi H3 v sezoni 2014/15 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča) ...	16
Slika 5: Učinek kontrolnih ukrepov na število okuženih s sevom H1N1 v sezoni 2013/14 (I)	17
Slika 6: Učinek kontrolnih ukrepov na število okuženih s sevom H1N1 v sezoni 2013/14 (II).....	18
Slika 7: Učinek kontrolnih ukrepov na število okuženih s sevom H3 v sezoni 2013/14	19

1 UVOD

Matematični modeli so danes nepogrešljivo orodje pri študiju širjenja nalezljivih bolezni v prostoru in času in pri načrtovanju kontrolnih ukrepov za omejevanje širjenja le teh. Med prvimi, ki je za analizo dinamike neke nalezljive bolezni v populaciji uporabil matematična orodja je bil britanski zdravnik sir Ronald Ross v svojih študijah dinamike malarije [7]. Ne le to, sir Ronald Ross je bil sploh prvi, ki je ugotovil da se malarija prenaša preko okuženih komarjev, in ne s slabim zrakom, kot namiguje ime (mal'aria) in kot je bilo splošno sprejeto v začetku 20. stoletja. Za svoje delo na področju malarije je Ross leta 1902 prejel Nobelovo nagrado za medicino. Rossov prispevek je imel velik vpliv na številne druge znanstvenike, med drugim na britanska znanstvenika A.G. McKendricka ter W.O. Kermacka, katerih članki o modeliranju dinamike nalezljivih bolezni [3,4,5] še danes veljajo za ene najpomembnejših del v matematični biologiji.

Tema zaključne naloge so enostavni diskretni epidemiološki modeli, ki jih formuliramo in analiziramo z namenom razumevanja dinamike različnih sevov virusa gripe v Združenih državah Amerike v sezonah 2013/14 ter 2014/15. V drugem poglavju najprej opišemo nekaj lastnosti gripe in na osnovi teh lastnosti predstavimo enostaven model SIR v diskretnem času. V tretjem poglavju se posvetimo matematični analizi izbranega modela, bolj natančno analizi ravnovesnih točk, njihove biološke smiselnosti in lokalne asimptotske stabilnosti. Velik del tretjega poglavja je povzet po članku L. Allen [1], ki natančno obravnava družino diskretnih epidemioloških modelov, katere član je tudi naš model. Teoretičnemu delu zaključne naloge sledi četrto poglavje, ki vsebuje statistično ocenjevanje parametrov modela za seve H1N1 ter H3, ki so se v Združenih državah Amerike širili v sezonah 2013/14 ter 2014/15. Vir podatkov je spletna stran CDC (Centres for Disease Control and prevention; www.cdc.gov) [8], kjer so podatki o širjenju virusov gripe v ZDA prosto dostopni. Uporabljeni podatki so zbrani v dveh tabelah v prilogi.

Pomemben cilj modeliranja nalezljivih bolezni je razumevanje učinkovitosti različnih kontrolnih ukrepov. V petem poglavju se zato posvetimo analizi in primerjavi učinkovitosti treh kontrolnih ukrepov in sicer uporabe cepiv, uporabe zdravil za lajšanje simptomov gripe ter omejevanja stikov med posamezniki. V šestem poglavju povzamemo glavne ugotovitve zaključne naloge.

2 OD BIOLOŠKEGA PROBLEMA DO MATEMATIČNEGA MODELA

2.1 Matematični modeli v biologiji

Matematični modeli so poenostavljeni opisi realnosti, kjer v matematični obliki poskušamo zadovoljivo opisati dan proces z namenom boljšega razumevanja le tega. Matematični modeli so zelo uporabni tudi v biologiji, kjer jih denimo uporabljamo za boljše razumevanje širjenja nalezljivih bolezni v prostoru in času, formacijo vzorcev na kožah sesalcev ali evolucijske dinamike [2].

Matematične modele lahko v grobem razdelimo na deterministične ter stohastične. Medtem ko stohastični modeli upoštevajo naključnosti, ki so del naravnih procesov (še posebno pri majhnih populacijah), deterministični modeli naključnost zanemarijo in privzamejo, da je dinamika populacij skozi čas odvisna le od začetnih pogojev (npr. od velikosti vseh vpletenih populacij). Deterministični modeli so načeloma primerni za opis dinamike v večjih populacijah.

Osnovna sestavina dinamičnih modelov je spremenljivka čas (t), ki ga lahko v matematičnem modelu opišemo kot zvezno ali diskretno spremenljivko. V prvem primeru je lahko t element množice realnih števil oziroma neke njene podmnožice, v drugem primeru je t spremenljivka, ki pripada neki števeni množici (denimo $t \in \mathbb{N}$). Pogosto matematično orodje za opis modelov v zveznem času so diferencialne, v diskretnem pa diferenčne enačbe. V zaključni nalogi se bomo ukvarjali le z diskretnimi determinističnimi modeli v obliki sistema diferenčnih enačb.

2.2 Nekaj o virusu gripe

Gripa (oziroma influenza) je nalezljiva virusna bolezen dihal, ki jo povzročajo RNA virusi iz družine Orthomyxoviridae in se kapljično prenaša po zraku [6]. Znani so trije rodovi virusa gripe in sicer

- Virusi gripe tipa A (ti okužijo sesalce in ptiče)
- Virusi gripe tipa B (ti okužijo lahko le ljudi) ter
- Virusi gripe tipa C (ti okužijo ljudi in prašiče).

Najverjetnejši povzročitelji epidemij in pandemij so virusi tipa A. Viruse gripe A lahko naprej opredelimo glede na dve vrsti beljakovine kapside (t.j. beljakovine beljakovinskega plašča, ki obdaja virusni genom) in sicer hemaglutinina (krajše označeno s H) ter nevraminidaze (krajše označeno z N). Poznanih je šestnajst podtipov v skupini H ter devet podtipov v skupini N, trenutno pa sta najbolj razširjena virusa imenovana H1N1 in H3N2. [6]

Gripa se med ljudmi pojavi in širi predvsem jeseni in pozimi. To je posledica dejstva, da mraz oslabi imunski sistem človeka (torej se virusu izpostavljeni ljudje bolj verjetno okužijo) ter da se pozimi bolj zadržujemo v zaprtih prostorih, kar olajša prenos okužbe. Za okužbo s sevi, ki krožijo v človeški populaciji smo dovzetni vsi. Okužba običajno traja več dni, simptomi pa vključujejo suho grlo, utrujenost, kašljanje, vročino in glavobol. Gripa lahko privede do pljučnice in do zastrupitve krvi. Nevarna je predvsem za novorojenčke, otroke, nosečnice, za ljudi starejše od 65, ljudi z srčnimi problemi in oslabljenim imunskim sistemom [6].

2.3 Formulacija modela

Naš namen je formulirati matematični model v diskretnem času, ki bo zadovoljivo opisoval širjenje virusa gripe v dani populaciji. Glede na prej opisane lastnosti virusa je smiselno celotno populacijo razdeliti na tri skupine in sicer

- Dovzetne,
- Okužene ter
- Ozdravljene posameznike.

Označimo z S_t velikost populacije dovzetnih ob času t (oznaka S izhaja iz angleške besede susceptible za dovzetnega posameznika), z I_t velikost populacije okuženih (Infected v angl. jeziku) ter z R_t velikost populacije ozdravljenih (Recovered v angl. jeziku). Velikost celotne populacije ob času t označimo z N_t , torej

$$N_t = S_t + I_t + R_t.$$

Pri tem je $t \in \mathbb{N}$. V drugem, praktičnem delu te zaključne naloge bo $t \in \mathbb{N}$ predstavljal teden opazovanja nekega seva virusa gripe.

Epidemiološke modele, ki populacijo razdelijo na končno število razredov glede na epidemiološke značilnosti (stanje okužbe) imenujemo razredni modeli. Model, ki dano populacijo razdeli na dovzetne, okužene in ozdravljene imenujemo na kratko SIR model, po angleških začetnicah razredov. SIR modeli se zdijo primerni za modeliranje gripe, kot tudi številnih drugih nalezljivih boleznih kot so ošpice, norice in mumps. Drugi primeri razrednih modelov so denimo SI (dovzetni - okuženi) modeli za kronične okužbe, SIS (dovzetni - okuženi - dovzetni) in SEIR (dovzetni - izpostavljeni - kužni - ozdravljeni) modeli [1,2].

Obravnavajmo sedaj zaprto populacijo (t.j. populacijo v kateri ni emigracij in imigracij) konstantne velikosti. V naslednjih poglavjih se bomo zaradi enostavne dosegljivosti podatkov o okužbi z virusom gripe osredotočili na populacijo ZDA. Ta seveda ni zaprta, ker pa

obravnava dinamiko gripe v dokaj kratkem obdobju, je predpostavka o zaprtosti populacije smiselna, prav tako je smiselna predpostavka o konstantni velikosti celotne populacije. Predpostavimo, da je verjetnost smrti posameznika na časovno enoto enaka b' ; smrtnost je enaka za vse, torej zanemarimo možnost povečane smrtnosti zaradi okužbe z virusom gripe.

Za prenos okužbe je nujno da:

- okužen posameznik pride v stik z drugim posameznikom,
- je kontakt okuženega z dovzetnim posameznikom ter da
- se okužba ob stiku prenese.

Denimo, da ima vsak posameznik na časovno enoto c' stikov. Če predpostavimo, da je populacija dobro premešana, je verjetnost, da ob času t okužen posameznik stopi v stik z dovzetnim posameznikom enaka S_t/N . Ta predpostavka je utemeljena za lokacije kot so šola, in trgovski centri, ni pa povsem utemeljena celotno populacijo, kjer je intenziteta stikov lahko odvisna od velikosti celotne populacije in se lahko med posamezniki razlikuje. Kljub temu pa to predpostavko vključimo, saj nam omogoča formulacijo enostavnega matematičnega modela. Označimo s p verjetnost prenosa okužbe ob stiku okuženega z dovzetnim ter definirajmo $\beta' = pc'$.

Da bi ohranili model kot se da enostaven, predpostavimo, da dovzetni posameznik postane kužen takoj, ko pride v stik s kužnim in se okuži (običajno je, da bolezen nastopi nekoliko kasneje po neki inkubacijski dobi [6], zato bi lahko tu uporabili tudi nekoliko bolj realistični SEIR model). SIR model tako zanemari nekaj faktorjev, ki bi se lahko kasneje izkazali za ključne, vseeno pa nam da nek enostaven opis širjenja bolezni in predstavlja primeren prvi korak v modeliranju dinamike gripe.

Naj bo verjetnost ozdravitve okuženega posameznika na časovno enoto enaka γ' . Predpostavili bomo, da je ozdravljen posameznik varen pred nadaljnjimi okužbami z istim virusom, torej da je imun. Ker spremljamo virus gripe le v eni sezoni je to realistična predpostavka, saj so posamezniki, ki ozdravijo imuni pred ponovno okužbo s sevom, ki kroži v tisti sezoni.

Zaradi predpostavke o konstantni velikosti populacije je parameter b povezan tudi z rodnošjo. Bolj natančno, bN je število novorojenih na časovno enoto. Posamezniki se rodijo kot dovzetni, izvzeto pa je, da se bolezen prenese iz matere na novorojenčka [1].

Dinamiko virusa gripe lahko z danimi predpostavkami opišemo z naslednjim sistemom diferencialnih enačb [1]:

$$S_{t+1} = S_t(1 - \frac{\beta \Delta t}{N} I_t) + b \Delta t (N - S_t)$$

$$I_{t+1} = I_t(1 - \gamma \Delta t - b \Delta t + \frac{\beta \Delta t}{N} S_t)$$

$$R_{t+1} = R_t(1 - b \Delta t) + \gamma \Delta t I_t.$$

Iz enačb sledi, da je velikost celotne populacije res konstanta. Označimo sedaj $\beta = \beta' \Delta t$, $\gamma = \gamma \Delta t$ ter $b = b' \Delta t$. Naš model ima sedaj obliko:

$$S_{t+1} = S_t(1 - \frac{\beta}{N} I_t) + b(N - S_t)$$

$$I_{t+1} = I_t(1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N} S_t)$$

$$R_{t+1} = R_t(1 - b) + \gamma I_t.$$

Začetno stanje v populaciji, t.j. stanje ob času $t = 0$ je podano z začetnimi pogoji $S_0 > 0$, $I_0 > 0$, $R_0 > 0$ za katere velja $S_0 + I_0 + R_0 = N$. Populacijski model je smiseln le, če so velikosti vseh treh populacij za poljubne začetne pogoje pozitivne tudi za vse $t > 0$. To bo veljalo kadar velja $\gamma + b \leq 1$ in $\beta \leq (1 + \sqrt{b})^2$ [1].

Ker velikost celotne populacije ostaja konstantna skozi čas, je dovolj spremljati le dinamiko S_t in I_t , velikost populacije ozdravljenih pa je podana z $R_t = N - S_t - I_t$. Tako se lahko osredotočimo na nelinearen sistem dveh diferenčnih enačb z dvema neznankama,

$$S_{t+1} = S_t(1 - \frac{\beta}{N} I_t) + b(N - S_t)$$

$$I_{t+1} = I_t(1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N} S_t). \quad (1)$$

3 ANALIZA MODELA

Nelinearni sistemi dveh diferenčnih enačb so v splošnem oblike

$$\begin{aligned}x_{t+1} &= f(x_t, y_t), \\ y_{t+1} &= g(x_t, y_t),\end{aligned}\tag{2}$$

kjer sta x_t in y_t neznan zaporedji, f in g pa dani funkciji. Rešitve nelinearnega sistema diferenčnih enačb z danim začetnim pogojem (x_0, y_0) v splošnem ne moremo dobiti na analitičen način, zato si pomagamo z drugimi metodami. Ena od teh metod je analiza ravnovesnih stanj sistema in njihove lokalne (asimptotske) stabilnosti, ki jo bomo sedaj bolj natančno spoznali.

3.1 Ravnovesna stanja in njihova lokalna (asimptotska) stabilnost

Definicija. *Ravnovesno stanje* sistema (2) je točka (\bar{x}, \bar{y}) , ki zadošča enačbama

$$\begin{aligned}\bar{x} &= f(\bar{x}, \bar{y}), \\ \bar{y} &= g(\bar{x}, \bar{y}).\end{aligned}$$

Ravnovesna točka je torej tako stanje sistema, ki se s časom ne spreminja. Res, če je začetno stanje $(x_0, y_0) = (\bar{x}, \bar{y})$, potem za vsak $t \in \mathbb{N}$ velja $(x_t, y_t) = (\bar{x}, \bar{y})$. Ravnovesna stanja tako z vidika dinamike niso zanimiva, so pa pogosto stanja, ki jih lahko določimo analitično. Potem se lahko vprašamo: kakšna je dinamika sistema, če je začetno stanje (x_0, y_0) v neki okolici ravnovesnega stanja (\bar{x}, \bar{y}) ? Se (x_t, y_t) s časom od ravnovesja oddaljuje ali se mu morda približuje? Odgovor na to vprašanje nam da analiza lokalne stabilnosti ravnovesnih točk. Kot bomo videli kasneje, je to vprašanje zelo pomembno tudi v epidemioloških modelih, kjer nas med drugim zanima, ali bo pojav neke nalezljive bolezni v populaciji privedel do epidemije. S tem vprašanjem se bomo ukvarjali v razdelku 3.2., še prej pa spoznajmo analizo lokalne stabilnosti ravnovesnih točk v splošnem.

Definicija. Ravnovesna točka (\bar{x}, \bar{y}) sistema (2) je *lokalno stabilna*, če za vsak $\varepsilon > 0$ obstaja tak $\delta > 0$, da iz $d((x_0, y_0), (\bar{x}, \bar{y})) < \delta$ sledi $d((x_t, y_t), (\bar{x}, \bar{y})) < \varepsilon$. Pri tem $d(A, B)$ označuje razdaljo med točkama A in B .

Lokalno stabilnost lahko z besedami opišemo takole: (\bar{x}, \bar{y}) je lokalno stabilna, če je za poljuben čas $t \in \mathbb{N}$ točka (x_t, y_t) tako blizu ravnovesnega stanja kot želimo, če je le začetno stanje zadosti blizu ravnovesnega stanja.

Definicija. Ravnovesno stanje je *lokalno privlačno*, če obstaja tak $\eta > 0$, da iz $d((x_0, y_0), (\bar{x}, \bar{y})) < \eta$ sledi $\lim_{t \rightarrow \infty} (x_t, y_t) = (x_0, y_0)$.

Ravnovesno stanje (\bar{x}, \bar{y}) je torej lokalno privlačno, če začetna stanja v bližnji okolici ravnovesne točke s časom konvergirajo k (\bar{x}, \bar{y}) . Oba pojma povezuje pojem lokalne asimptotske stabilnosti.

Definicija. Ravnovesno stanje je *lokalno asimptotsko stabilno*, če je hkrati lokalno stabilno in lokalno privlačno.

Na kakšen način lahko (poleg po definiciji) preverimo lokalno stabilnost dane ravnovesne točke? Zapišimo

$$x_t = \bar{x} + h_t,$$

$$y_t = \bar{y} + k_t.$$

Spremenljivki h_t in k_t torej merita odstopanji spremenljivk x_t in y_t od ravnovesnih vrednosti \bar{x} in \bar{y} . Če so ta odstopanja majhna (t.j., če je točka (x_t, y_t) blizu ravnovesnega stanja) in sta f in g odvedljivi funkciji spremenljivk x in y , lahko z uporabo Taylorjeve vrste zapišemo

$$x_{t+1} = f(\bar{x} + h_t, \bar{y} + k_t) = f(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f}{\partial x} |(\bar{x}, \bar{y}) h_t + \frac{\partial f}{\partial y} |(\bar{x}, \bar{y}) k_t + \text{členi višjega reda}$$

$$y_{t+1} = g(\bar{x} + h_t, \bar{y} + k_t) = g(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial g}{\partial x} |(\bar{x}, \bar{y}) h_t + \frac{\partial g}{\partial y} |(\bar{x}, \bar{y}) k_t + \text{členi višjega reda}$$

[2].

Za majhne vrednosti h_t in k_t lahko člene višjega reda zanemarimo. Ker velja $f(\bar{x}, \bar{y}) = \bar{x}$ ter $g(\bar{x}, \bar{y}) = \bar{y}$ lahko torej dinamiko (h_t, k_t) aproksimiramo z linearnim sistemom diferenčnih enačb

$$h_{t+1} = a_{11} h_t + a_{12} k_t,$$

$$k_{t+1} = a_{21} h_t + a_{22} k_t. \tag{3}$$

kjer je

$$a_{11} = \frac{\partial f}{\partial x} |(\bar{x}, \bar{y}), \quad a_{12} = \frac{\partial f}{\partial y} |(\bar{x}, \bar{y})$$

$$a_{21} = \frac{\partial g}{\partial x} |(\bar{x}, \bar{y}), \quad a_{22} = \frac{\partial g}{\partial y} |(\bar{x}, \bar{y}).$$

Iz danih koeficientov lahko sestavimo (t.i. Jacobijevo) matriko

$$A(\bar{x}, \bar{y}) = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix},$$

in sistem zapišemo v matrični obliki $X_{t+1} = A X_t$, kjer je $X_{t+1} = (h_t, k_t)^T$ (črka T označuje transponiranje). Izkaže se [2], da lokalno (asimptotsko) stabilnost ravnovesne točke določata lastni vrednosti Jacobijeve matrike A.

Velja naslednja [2]

Trditev. Naj bo (\bar{x}, \bar{y}) ravnovesna točka sistema (2) ter $A(\bar{x}, \bar{y})$ pripadajoča Jacobijeva matrika. Naj bosta λ_1 in λ_2 lastni vrednosti Jacobijeve matrike $A(\bar{x}, \bar{y})$, t.j. rešitvi enačbe

$$\lambda^2 - (a_{11} + a_{22}) \lambda + (a_{11} a_{22} - a_{12} a_{21}) = 0.$$

Tedaj velja:

- Ravnovesno stanje (\bar{x}, \bar{y}) sistema (2) je lokalno asimptotsko stabilno kadar velja $|\lambda_j| < 1$ za $j = 1, 2$.
- Ravnovesno stanje (\bar{x}, \bar{y}) sistema (2) je nestabilno kadar $|\lambda_1| > 1$ ali $|\lambda_2| > 1$.

V kritičnem primeru, ko je največja po absolutni vrednosti lastna vrednost enaka 1, je ravnovesna točka prirejene linearizacije lokalno stabilna, vendar nam lastne vrednosti Jacobijeve matrike ne dajo nobene informacije o lokalni stabilnosti (\bar{x}, \bar{y}) v sistemu (2) [2].

Izkaže se [2], da lahko pogoje za lokalno asimptotsko stabilnost ravnovesne točke sistema (1) s t.i. Juryjevimi pogoji izrazimo tudi z determinanto (det) in sledjo (tr) matrike $A(\bar{x}, \bar{y})$. Velja naslednja:

Trditev (Jury). Imejta f in g v (2) zvezne parcialne odvode v okolici ravnovesne točke (\bar{x}, \bar{y}) . Naj bo

$$\delta = \det A(\bar{x}, \bar{y}) = a_{11} a_{22} - a_{12} a_{21}$$

determinanta in

$$\tau = \text{tr} A(\bar{x}, \bar{y}) = a_{11} + a_{22}$$

sled matrike $A(\bar{x}, \bar{y})$.

- Če velja

$$|\tau| < 1 + \delta < 2$$

sledi $|\lambda_j| < 1$ za $j = 1, 2$ in je ravnovesno stanje (\bar{x}, \bar{y}) lokalno asimptotsko stabilno. Sicer je ravnovesje nestabilno.

- Ravnovesje (\bar{x}, \bar{y}) je nestabilno, če velja vsaj ena od neenakosti $\tau > 1 + \delta$, $\tau < -1 - \delta$ ali $\delta > 1$.

3.2 Analiza SIR modela

Teorijo razdelka 3.1. bomo sedaj uporabili za analizo ravnovesnih stanj modela SIR danega v (1). Ravnovesni enačbi imata obliko

$$S = S(1 - \frac{\beta}{N}I) + b(N - S) \quad (4a)$$

$$I = I(1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N}S). \quad (4b)$$

Iz (4b) dobimo eno rešitev $\bar{I}_1 = 0$, od to pa iz (4a) $\bar{S}_1 = N$. Prvo ravnovesno stanje je torej stanje brez bolezni $(\bar{S}_1, \bar{I}_1) = (N, 0)$.

Če I ni enak 0 iz (4b) najprej sledi $\bar{S}_2 = \frac{N(\gamma + b)}{\beta}$, nato pa iz (4a) še $\bar{I}_2 = bN(\frac{\beta - (\gamma + b)}{\beta(\gamma + b)})$. Od tod dobimo t.i. *endemično* ravnovesno stanje

$$(\bar{S}_2, \bar{I}_2) = (\frac{N(\gamma + b)}{\beta}, bN(\frac{\beta - (\gamma + b)}{\beta(\gamma + b)})).$$

Endemično stanje je biološko smiselno le kadar je pozitivno, to pa velja kadar je

$$\beta > \gamma + b. \quad (5)$$

S tem pa smo prišli do enega najpomembnejših pojmov v (matematični) epidemiologiji, to je do pojma osnovno reprodukcijsko število.

Definicija. Osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 je pričakovano število sekundarnih okužb, ki jih v celotnem kužnem obdobju povzroči en okužen posameznik v sicer popolnoma dovzetni populaciji.

Za primer modela SIR je osnovno reprodukcijsko število lahko določiti. Pričakovana življenjska doba okuženega posameznika je $1/(\gamma + b)$. V tem času ima posameznik v povprečju

β stikov, vsak od teh pa se z verjetnostjo 1 zgodi z dovzetnim posameznikom (ker je populacija sicer popolnoma dovzetna). Torej je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{(\gamma+b)}.$$

Ker je (5) izpolnjen natanko tedaj ko je $\frac{\beta}{(\gamma+b)} > 1$, lahko rečemo: epidemično ravnovesno stanje je biološko smiselno natanko tedaj, ko je $\mathcal{R}_0 > 1$, t.j. ko vsak okužen posameznik v povprečju povzroči več kot eno novo okužbo.

Preverimo sedaj lokalno asimptotsko stabilnost ravnovesnega stanja. V ta namen definirajmo funkciji

$$f(S, I) = S(1 - \frac{\beta}{N}I) + b(N - S),$$

$$g(S, I) = I(1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N}S).$$

Tedaj je

$$\frac{\partial f}{\partial S}(S, I) = 1 - \frac{\beta}{N}I - b$$

$$\frac{\partial f}{\partial I}(S, I) = -\frac{\beta}{N}S$$

$$\frac{\partial g}{\partial S}(S, I) = \frac{\beta}{N}I$$

$$\frac{\partial g}{\partial I}(S, I) = 1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N}S.$$

Jacobijeva matrika sistema je torej

$$A(S, I) = \begin{pmatrix} 1 - \frac{\beta}{N}I - b & -\frac{\beta}{N}S \\ \frac{\beta}{N}I & 1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N}S \end{pmatrix}.$$

Preverimo lastne vrednosti Jacobijeve matrike v obeh ravnovesnih točkah:

1. Za ravnovesno stanje brez bolezni $(N, 0)$ dobimo

$$A(N, 0) = \begin{pmatrix} 1 - b & -\beta \\ 0 & 1 - \gamma - b + \beta \end{pmatrix}$$

in ker je v tem primeru matrika zgoraj trikotna sta lastni vrednosti $\lambda_1 = 1 - b$ in $\lambda_2 = 1 - \gamma - b + \beta$. Zaradi predpostavk o parametrih modela (bolj natančno $0 < b < 1$ ter $0 < \gamma + b < 1$) velja $|\lambda_1| = \lambda_1 < 1$ ter $|\lambda_2| > 1$ natanko tedaj ko je $\mathcal{R}_0 > 1$. Če posameznik torej v povprečju povzroči manj kot eno novo okužbo je ravnovesno stanje brez bolezni lokalno asimptotsko stabilno (torej začetne okužbe sčasoma zamrejo). Če pa je osnovno reprodukcijsko število večje kot 1, pa je stanje brez bolezni nestabilno, število okuženih raste in v tem primeru pride do epidemije. Izkaže se, da za $\mathcal{R}_0 > 1$ dinamika sistema lahko zajema tudi periodično dinamiko. [2]

2. Povedali smo že, da je endemično ravnovesno stanje (\bar{S}_2, \bar{I}_2) biološko smiselno natanko tedaj, ko je $\mathcal{R}_0 > 1$. Jacobijeva matrika v točki (\bar{S}_2, \bar{I}_2) ima obliko

$$J(\bar{S}_2, \bar{I}_2) = \begin{pmatrix} 1 - \frac{\beta}{N} \bar{I}_2 - b & -\frac{\beta}{N} \bar{S}_2, \\ \frac{\beta}{N} \bar{I}_2 & 1 - \gamma - b + \frac{\beta}{N} \bar{S}_2, \end{pmatrix},$$

kar z upoštevanjem dejstev, da je $(\bar{S}_2, \bar{I}_2) = (\frac{N(\gamma+b)}{\beta}, bN(\frac{\beta-(\gamma+b)}{\beta(\gamma+b)}))$ ter $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{(\gamma+b)}$ lahko poenostavimo v

$$J(\bar{S}_2, \bar{I}_2) = \begin{pmatrix} 1 - b\mathcal{R}_0 & -\frac{\beta}{\mathcal{R}_0} \\ b(\mathcal{R}_0 - 1) & 1 \end{pmatrix}.$$

Predpostavimo sedaj, da je $2 - b\mathcal{R}_0 \geq 0$, kar pomeni, da je sled matrike $J(\bar{S}_2, \bar{I}_2)$ nenegativna. Za določitev stabilnosti ravnovesnega stanja si pomagamo z Juryjevimi pogoji. Ker je

$$\begin{aligned} \text{tr } J(\bar{S}_2, \bar{I}_2) &= 2 - b\mathcal{R}_0 \geq 0, \\ \det J(\bar{S}_2, \bar{I}_2) &= 1 - b\mathcal{R}_0 + \beta b \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right), \end{aligned}$$

je pogoj za lokalno stabilnost endemičnega ravnovesja

$$2 - b\mathcal{R}_0 < 2 - b\mathcal{R}_0 + \beta b \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) < 2,$$

ki je za $\mathcal{R}_0 > 1$ izpolnjen. S tem sledi, da je endemično ravnovesno stanje lokalno asimptotično stabilno v primeru ko $2 - b\mathcal{R}_0 \geq 0$ in $\mathcal{R}_0 > 1$. Če je $2 - b\mathcal{R}_0 < 0$, potem endemično ravnovesno stanje ni nujno stabilno in lahko pride do periodične ali celo kaotične dinamike. [1, 2]

4 DINAMIKA VIRUSOV GRIPE V ZDA V SEZONAH 2013/2014 IN 2014/2015

Center za nadzorovanje in preprečevanje bolezni (angl. Centers for disease control and prevention, krajše CDC), se ukvarja z odkrivanjem in sledenjem bolezni in iskanjem rešitev za preprečevanje pojavljanja in širjenja le teh. Med drugim lahko na spletni strani CDC (www.cdc.gov) najdemo natančne podatke o okuženosti z različnimi sevi virusa gripe skozi različne sezone. Javno dostopne podatke CDC (zbrane v Prilogi) bomo uporabili za ugotavljanje, ali je predstavljen diskretni SIR model primeren za modeliranje virusov gripe.

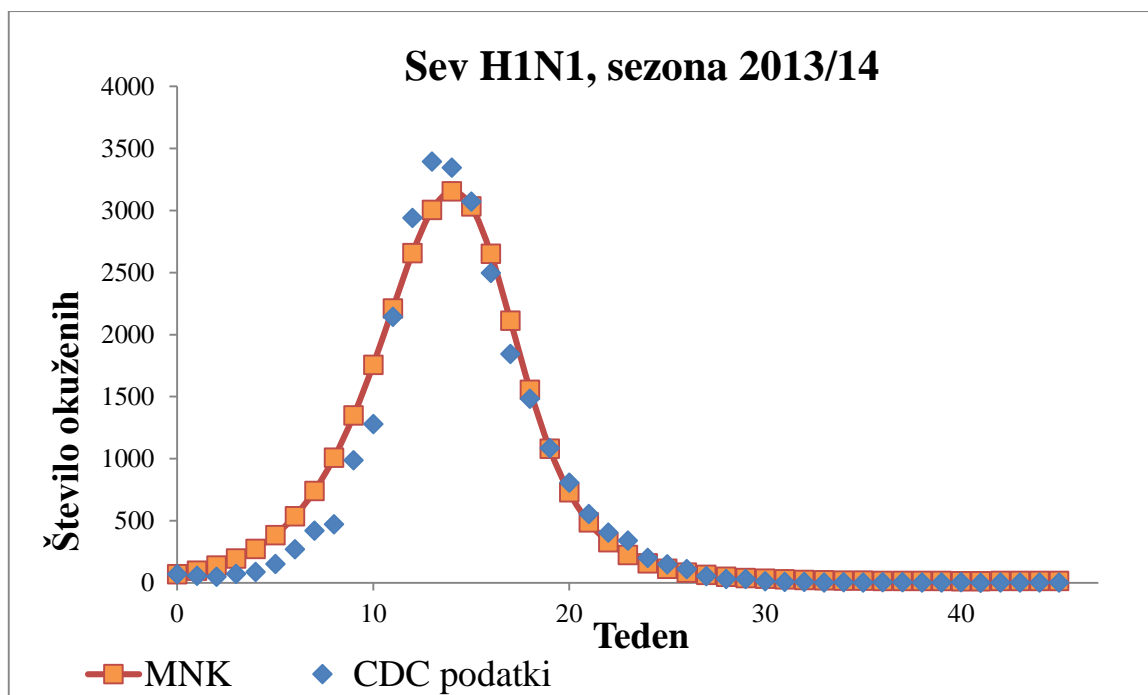
Bolj natančno si bomo pogledali okuženost z virusi H1N1 ter H3 v dveh zaporednih sezonah, t.j. v sezoni 2013/14 ter 2014/15. Sezona se začne v 40. tednu koledarskega leta, CDC pa nato za nadaljnje tedne beleži podatke o okuženih med tistimi, ki so se testirali za okuženost z virusom gripe. Za vsakega od sevov v dani sezoni z I_t^E označimo število okuženih v tednu t . S programom MS Excel nato za izbrane vrednosti β , γ in b z uporabo enačb (1) izračunamo števila S_t in I_t , t.j. števila zdravih in okuženih posameznikov, ki jih napove naš model. Za vsak teden nato izračunamo vsoto kvadriranih odklonov med empiričnimi vrednostmi in vrednostmi podanimi z našim modelom,

$$\sum_t (I_t^E - I_t)^2$$

ter nato po metodi najmanjših kvadratov (MNK) in z uporabo MS Excel funkcije Solver poiščemo parametre modela, ki dajo najboljše prileganje modela (1) danim empiričnim podatkom.

Pri tem nas bo zanimalo predvsem:

- kakšno je ocenjeno osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 in ali ocenjen \mathcal{R}_0 pravilno napove epidemijo gripe?
- kakšna je končna velikost epidemije (t.j. koliko izmed testiranih je bilo okuženih v celotni sezoni gripe)?
- kakšna je pričakovana učinkovitost kontrolnih ukrepov na velikost epidemije? Kdaj kontrolni ukrepi zadostujejo za preprečevanje epidemij?



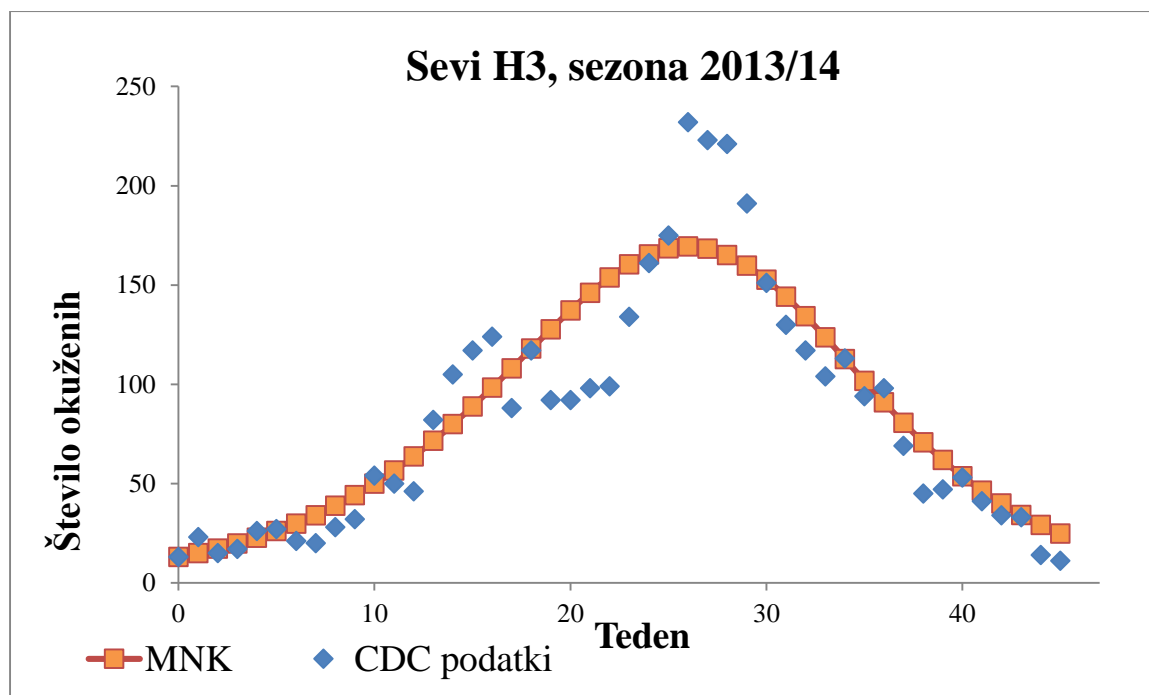
Slika 1: Graf okuženih s H1N1 v sezoni 2013/14 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča).

4.1 Dinamika seva H1N1 v letu 2013/14

Podatki CDC za sezono 2013/14 za sev H1N1 nam dajo $N = 354128$ in $I_0 = 68$. Tedaj je $S_0 = N - I_0 = 354128 - 68 = 354060$, saj je ob začetku sezone število ozdravljenih enako 0.

Z MS Excel dobimo ocene parametrov modela po metodi najmanjših kvadratov $\beta=3.43$, $\gamma = 3.1$, $b=1$. Osnovno reprodukcijsko razmerje je ocenjeno na $\mathcal{R}_0 = 1.13$. V sezoni 2013/14 je torej vsak okužen s sevom H1N1 ob začetku epidemije v povprečju okužil 1.13 ljudi. Ker je $\mathcal{R}_0 > 1$, lahko po analizi poglavja 3 pričakujemo epidemijo, kar se je v tej sezoni tudi zgodilo. Slika 1 prikazuje dejansko število okuženih (modra) ter graf števila okuženih podanih z modelom (1) (rdeča), kjer so parametri modela dobljeni po metodi najmanjših kvadratov.

Kakšna je bila končna velikost epidemije, t.j. koliko testiranih je bilo okuženih v teku epidemije? Ker je število okuženih ob koncu epidemije enako 0, lahko končno velikost ocenimo z $R_t = N - S_t$ za velike t . V tem primeru je $R_t = 354128 - 256599 = 97529$, kar je približno 27% testiranih.



Slika 2: Graf okuženih s sevi H3 v sezoni 2013/14 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča).

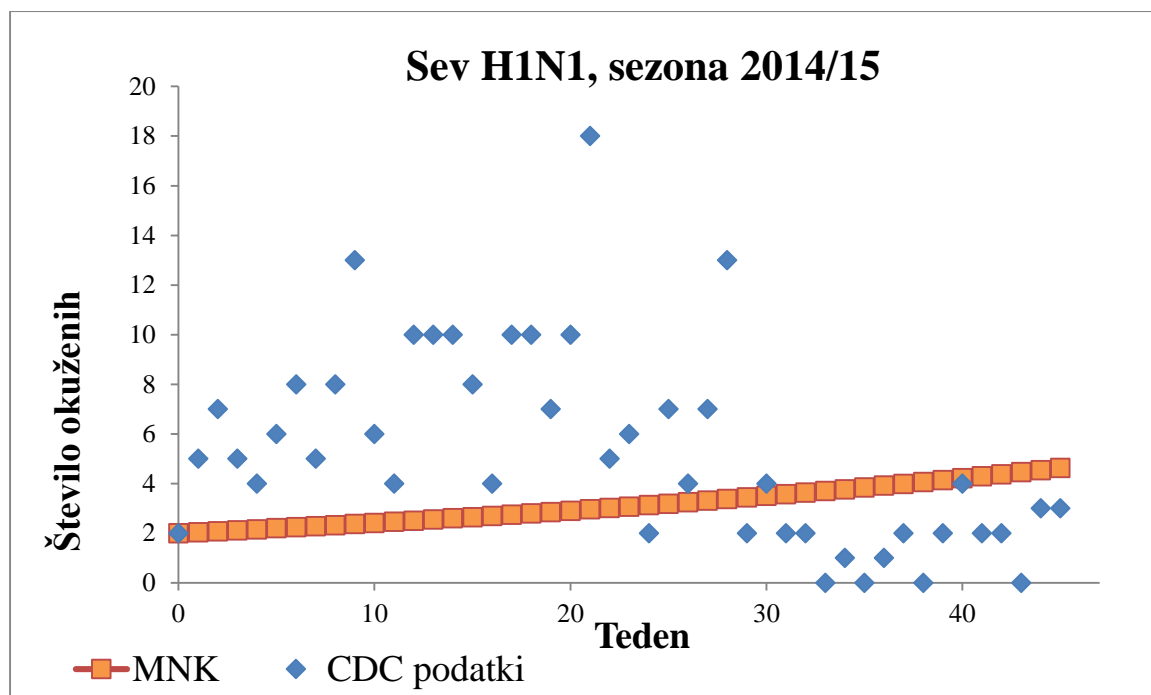
4.2 Dinamika sevov H3 v sezoni 2013/14

S sevi H3 se je v sezoni 2013/14 okužilo precej manj ljudi kot s sevom H1N1. Začetno število okuženih je $I_0 = 13$, $N = 354128$ in torej je $S_0 = N - I_0 = 354115$. Po prej opisanem postopku dobimo oceno za osnovno reprodukcijsko razmerje $\mathcal{R}_0 = 1.03$, ocene ostalih parametrov so $\beta=5.25$, $\gamma=5.1$, $b = 0$.

V tem primeru je ocena za končno velikost epidemije $R_t = N - S_t$ za velike t enaka $R_t = N - S_t = 354128 - 333733 = 20395$, kar je približno 6% vseh posameznikov, ki so se testirali.

4.3 Dinamika seva H1N1 v letu 2014/15

V sezoni 2014/15 je bilo v ZDA s sevom H1N1 okuženih zelo malo posameznikov. To je lahko razlog, da naš SIR model precej slabše zajame dinamiko virusa (Slika 3). Osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0 je v tem primeru z metodo najmanjših kvadratov ocenjeno na 1.01, ocene ostalih parametrov pa so sledeče: $\beta=1.5$, $\gamma=0.49$ in $b = 0.99$. Slika 3 prikazuje dejansko število okuženih s sevom H1N1 skozi tedne (modra) ter številu okuženih, kot jih z MNK ocenami parametrov poda naš model (rdeča).

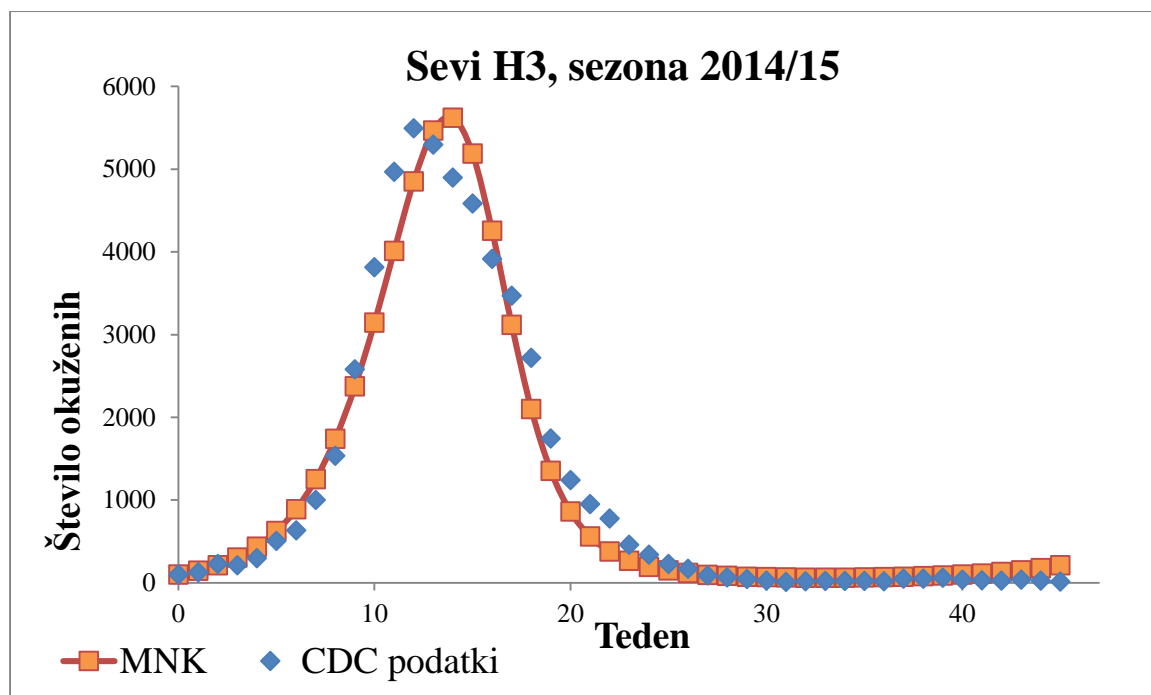


Slika 3: Graf okuženih s H1N1 v sezoni 2014/15 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča).

4.4 Dinamika sevov H3 v sezoni 2014/15

V sezoni 2014/15 je v Združenih državah Amerike v nasprotju s sezono prej največ ljudi zbolelo za sevi H3. V tem primeru dobimo oceno osnovnega reprodukcijskega razmerja $\mathcal{R}_0 = 1.03$, ocene ostalih parametrov so $\beta=13.6$, $\gamma=13.1$, $b=0.05$. Slika 4 prikazuje dejansko število okuženih s sevi H3 skozi tedne (modra) ter število okuženih, kot jih z MNK ocenami parametrov poda naš SIR model (rdeča).

V tem primeru je $R_t = N - S_t$ za velike t enaka $R_t = N - S_t = 7666513 - 7525654 = 140859$, kar je približno 18% vseh testiranih.



Slika 4: Grafa okuženih s sevi H3 v sezoni 2014/15 (modra) in simulirano število okuženih (rdeča).

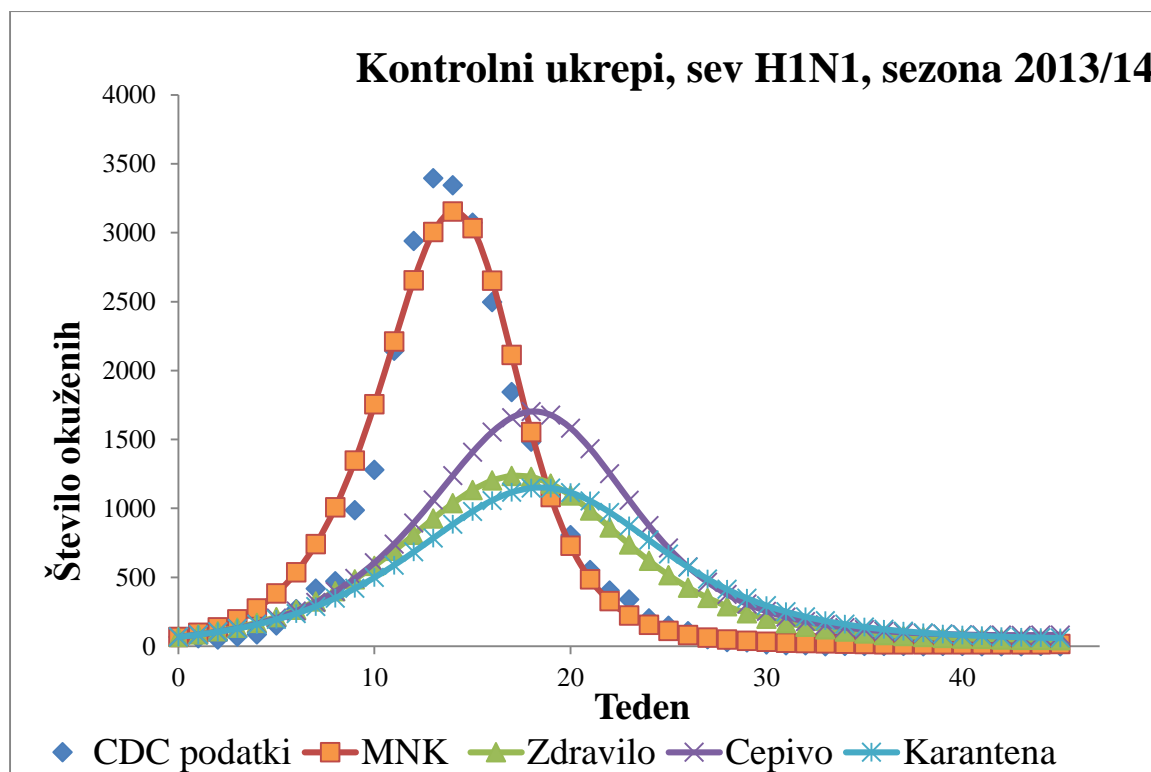
5 KONTROLNI UKREPI

Osnovni namen matematičnega modeliranja nalezljivih bolezni je bolje razumeti pogoje, ki ob pojavu nalezljive bolezni vodijo do epidemije in analiziranje učinkovitosti različnih kontrolnih ukrepov. Širjenje gripe lahko omejimo s tremi osnovnimi ukrepi, to so cepljenje, uporaba zdravil, ki lajšajo simptome gripe ter (delna) karantena oziroma zmanjševanje števila stikov med posamezniki.

Kontrolni ukrep 1. Prvi ukrep, ki je na voljo večini populacije, je cepljenje. Če je cepivo učinkovito, bo cepljenje zmanjšalo velikost populacije, ki so dovzetni za okužbe in tako zmanjšalo možnost nastanjanja novi okužb. V našem modelu to pomeni zmanjšanje S_0 .

Kontrolni ukrep 2. Drugi možen ukrep je uporaba zdravil, ki lajšajo simptome gripe (in tako zmanjšujejo možnost prenosa okužbe) in povečujejo možnost ozdravitve. V našem modelu to pomeni povečanje parametra γ .

Kontrolni ukrep 3. Zadnji ukrep, katerega učinek bomo preučevali je delna karantena oziroma zmanjševanje števila stikov med posamezniki. V našem modelu to pomeni zmanjšanje parametra β .



Slika 5: Učinek kontrolnih ukrepov na število okuženih s sevom H1N1 v sezoni 2013/14 (I)

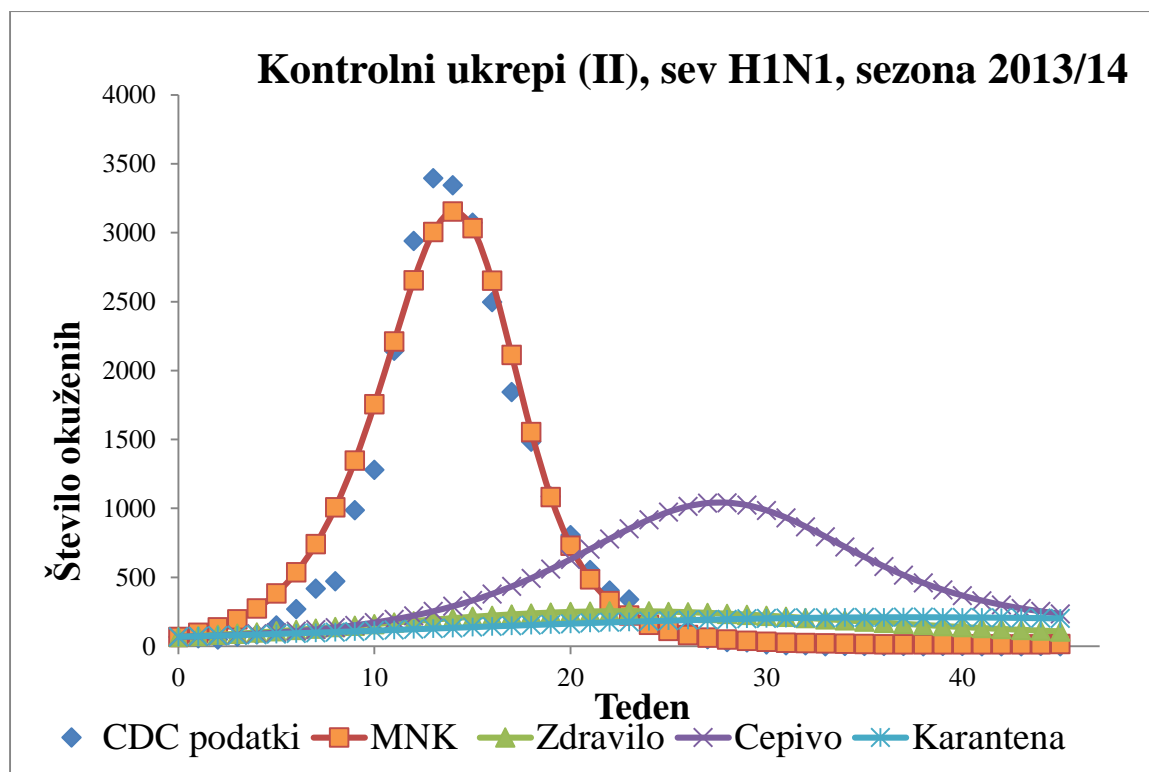
V tem delu se bomo osredotočili le na sezono 2013/14 in z numerično analizo ugotavljali in primerjali učinkovitost teh treh ukrepov za omejevanje širjenja obeh sevov gripe.

5.1 Kontrolni ukrepi za omejevanje širjenja seva H1N1 v letu 2013/2014

Za leto 2013/14 izvedemo naslednje poskuse:

- Cepljenje: privzamemo, da je 5% populacije cepljene ob začetku širjenja bolezni in da je cepivo 100% učinkovito. To pomeni, da vrednost S_0 nadomestimo z $0.95 N - I_0$.
- Zdravilo: privzamemo, da vsi okuženi dobivajo zdravila, ki za 5% povečajo možnost ozdravitve, t.j. parameter γ , ocenjen po metodi najmanjših kvadratov nadomestimo z 1.05γ .
- (Delna) karantena oz. omejevanje stikov: privzamemo, da oceno parametra β po metodi najmanjših kvadratov (ki vključuje intenziteto kontaktov) zmanjšamo za 5%, torej na 0.95β .

Vsako od teh sprememb vnesemo v naš SIR model in s programom MS Excel izračunamo nove vrednosti števila dovzetnih in okuženih skozi tedne v sezoni 2013/14, S_t in I_t . Rezultati simulacij so prikazani na Sliki 5.



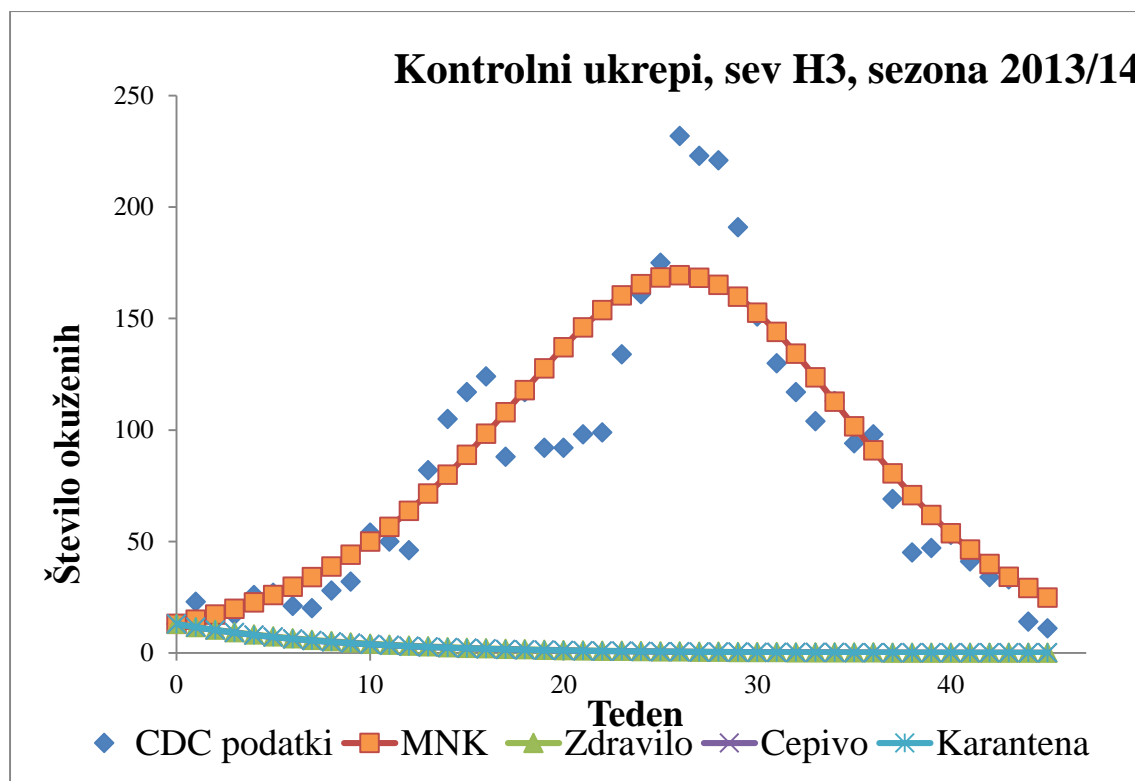
Slika 6: Učinek kontrolnih ukrepov na število okuženih s sevom H1N1 v sezoni 2013/14 (II)

Ugotavljamo, da noben od teh ukrepov ne prepreči nastanek epidemije (torej osnovno reprodukcijsko razmerje v vseh treh primerih ostane nad 1), ukrepi le zamaknejo vrhunec epidemije in krepko zmanjšajo število posameznikov, ki zbolijo. Brez kontrolnih ukrepov naš model predvidi 30535 okuženih med vsemi testiranimi (dejansko je teh bilo 28 440). Najbolj učinkovit od treh ukrepov je uporaba zdravil, ki skupno število okužb zmanjša na 19815, torej za 36%. Drugi ukrep po učinkovitosti je omejevanje stikov, ki skupno število zmanjša na 76%. Najmanj učinkovito pa je v tem primeru cepljenje, saj le 5% precepljenost populacije skupno število okužb privede do 83% prvotne pričakovane vrednosti, t.j. na 25322.

Kaj pa če je učinek kontrolnih ukrepov večji? Poskus ponovimo z 10% učinkom na zgoraj opisane parametre. Zopet so najbolj učinkovita zdravila, ki lajšajo simptome bolezni, nato omejevanje stikov med posamezniki in šele nato cepiva. Rezultati simulacij so prikazani na Sliki 6.

Pri tem se nam pojavi vprašanje: kakšen mora biti učinek kontrolnega ukrepa, da lahko zatire nastanek epidemije? Spomnimo se: do epidemije pride, kadar je $\mathcal{R}_0 > 1$. Naš cilj je torej osnovno reprodukcijsko število

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma + b}$$



Slika 7: Učinek kontrolnih ukrepov na število okuženih s sevi H3 v sezoni 2013/14

zmanjšati pod 1 (izkaže se, da je to potreben pogoj za preprečevanje epidemij, ni pa zadosten [2]). Ugotovimo naslednje:

1. Cepljenje: Ker je osnovno reprodukcijsko število neodvisno od števila dovzetnih posameznikov, je s pomočjo cepiva v našem modelu \mathcal{R}_0 nemogoče zmanjšati pod 1, če je njegova začetna vrednost nad 1. To je posledica (dokaj nerealistične) predpostavke našega modela, da je število kontaktov, ki jih ima posameznik na časovno enoto konstantno. Alternativna predpostavka, pogosto uporabljena v epidemioloških modelih je, da je število kontaktov na časovno enoto premo sorazmerno z velikostjo populacije. V tem primeru s pomočjo cepljenja epidemijo lahko zatremo [2]. Naj omenimo, da je cepljenje pomemben ukrep za preprečevanje širjenja nalezljivih bolezni, njegov učinek pa lahko opazimo v večini matematičnih modelov dinamike bolezni, kjer predpostavljamo da je intenziteta kontaktov odvisna od velikosti populacije.
2. Zdravilo: iščemo tako število k , za katerega je $\frac{\beta}{k\gamma+b} < 1$. Drugače zapisano, želimo da povečanje možnosti ozdravitve γ za faktor k osnovno reprodukcijsko število potisne

pod ena. Veljati mora torej, $k > \frac{\beta - b}{\gamma}$. Če je ta vrednost biološko smiselna, je epidemijo mogoče zatreti.

3. (Delna) karantena oziroma zmanjševanje intenzitete stikov: Zmanjšanje parametra β za faktor k osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 spremeni v $k\mathcal{R}_0$. Vsak k za katerega je $k > 1/\mathcal{R}_0$ torej zagotavlja, da bo osnovno reprodukcijsko število pod 1.

5.2 Kontrolni ukrepi za omejevanje širjenja sevov H3 v letu 2013/2014

Vse tri poskuse ponovimo še za seve H3 v sezoni 2013/14. Bolj natančno za kontrolne ukrepe predpostavimo naslednje:

- Cepljenje: privzamemo, da je 5% populacije cepljene ob začetku širjenja bolezni in da je cepivo 100% učinkovito. To pomeni, da vrednost S_0 nadomestimo z $0.95 N - I_0$.
- Zdravilo: privzamemo, da vsi okuženi dobivajo zdravila, ki za 5% povečajo možnost ozdravitve, t.j. parameter γ , ocenjen po metodi najmanjših kvadratov nadomestimo z 1.05γ .
- (Delna) karantena oziroma omejevanje stikov: privzamemo, da oceno parameter β po metodi najmanjših kvadratov (ki vključuje intenziteto kontaktov) zmanjšamo za 5%, torej na 0.95β .

V sezoni 2013/14 je bilo v ZDA zelo majhno število ljudi okuženih s sevi H3, zato že tako majhen ukrep bistveno vpliva na razširitev seva. Naš model predvidi 4018 obolelih (teh je bilo dejansko 3877). Vsi trije ukrepi so skoraj enako učinkoviti. Ukrepa omejevanje stikov in jemanje zdravil sta enako učinkovita, saj število obolelih zmanjšata na 112, torej kar za 97.2%. Cepljenje pa zmanjša število okuženih na 119, kar je 97% in ni bistvene razlike z drugima ukrepoma.

V tem primeru torej že 5% učinek na parametre modela zatre nastanek epidemije v populaciji. Zanimivo je, da naše simulacije predvidijo, da cepljenje lahko preprečuje nastanek epidemije, čeprav to ne sledi iz teoretične analize modela (spomnimo se, da je osnovno reprodukcijsko število neodvisno od začetne velikosti populacije dovzetnih).

6 ZAKLJUČEK

V zaključku povzemamo pomembnejše ugotovitve zaključne naloge.

Namen zaključne naloge je bil predstavitev enostavnega SIR epidemiološkega modela v diskretnem času, matematična analiza modela ter uporaba modela za študij dinamike različnih sevov gripe v Združenih državah Amerike v sezonah 2013/14 ter 2014/15. Razredni matematični modeli kot je SIR model, ki celotno populacijo razdelijo na končno mnogo razredov (glede na stanje okuženosti) so zaradi njihove enostavnosti pogosto uporabljeni za študij dinamike nalezljivih bolezni in analizo učinkovitosti ukrepov, ki jih imamo na voljo za omejevanje širjenja bolezni.

Izbran SIR model smo najprej analizirali s standardnimi metodami analize [2]: izračunali smo ravnovesne točke modela, obravnavali njihovo biološko smiselnost in njihovo lokalno asimptotsko stabilnost. Z vidika potencialnih epidemij je posebej pomembno vprašanje: kdaj je populacijsko stanje, v katerem bolezen ni prisotna nestabilno, t.j. kdaj bo začetno število okuženih v populaciji naraščalo? Ugotovili smo, da lahko na to vprašanje odgovorimo s pomočjo osnovnega reprodukcijskega števila R_0 . Osnovno reprodukcijsko število predstavlja enega najpomembnejših pojmov v matematični biologiji in je definirano kot pričakovano število okužb, ki jih en okužen posameznik povzroči v celotni kužni dobi v sicer popolnoma dovzetni populaciji (torej ob začetku pojava bolezni v populaciji). Če je $R_0 > 1$ pride do epidemije (t.j. število okuženih na začetku raste), če $R_0 < 1$ pa bo bolezen zamrla. Namen kontrolnih ukrepov je torej osnovno reprodukcijsko število potisniti pod 1 (kar je potreben pogoj za zatiranje epidemij, ni pa vedno zadosten [2]).

Za enostaven SIR model predstavljen v tej zaključni nalogi je osnovno reprodukcijsko število enostavno izračunati. To nam omogoča tudi teoretično analizo učinka kontrolnih ukrepov. Za preprečevanje širjenja gripe imamo na voljo vsaj tri ukrepe: to so uporaba cepiv, uporaba zdravil, ki lajšajo simptome gripe ter omejevanja stikov med posamezniki (delna karantena). Teoretična analiza nam pokaže, da osnovno reprodukcijsko število lahko zmanjšamo pod 1 z uporabo zdravil in omejevanjem kontaktov, ne pa z uporabo cepiva. Poudariti moramo, da je neučinkovitost cepiv posledica dokaj nerealistične predpostavke modela, da je število kontaktov, ki jih ima posameznik na časovno enoto konstantno. Dejansko je uporaba cepiv učinkovita in jo lahko opazimo tudi v kontekstu matematičnih modelov, kjer intenziteta kontaktov ni konstanta (ampak je odvisna od velikosti populacije) [2].

V praktičnem delu naloge se posvetimo statistični analizi izbranega SIR modela, ocenjevanju parametrov modela in simulacije učinkovitosti treh kontrolnih ukrepov. S pomočjo programa MS Excel za seve H1N1 ter H3 za obe sezoni izračunamo število dovzetnih ter okuženih skozi S_t in I_t različne tedne. Pri tem za izračun uporabljamo naprej izbrane vrednosti parametrov SIR modela. Za izračunane vrednosti nato določimo vsoto kvadriranih odklonov med dejanskim številom okuženih in številom okuženih, ki jih predvidi naš SIR model. S pomočjo programa Solver v MS Excel nato določimo vrednosti parametrov β , γ ter b , ki se najbolj opišejo dane empirične podatke. Z ocenjenimi vrednostmi parametrov nato izračunamo še vrednost osnovnega reprodukcijskega števila R_0 za vse štiri primere. V vseh štirih primerih ugotovimo, da je R_0 večje od 1, kar naj bi privedlo do epidemije. V vseh obravnavanih primerih se je to tudi zgodilo, kar je prikazano na Slikah 1-4.

S statistično analizo smo ugotovili, da tudi enostaven diskretni SIR model dokaj dobro opiše dinamiko različnih sevov virusa gripe. Edina izjema je sev H1N1 v sezoni 2014/15, kjer je prileganje števila okuženih po SIR modelu dejanskim podatkom dokaj slabo. Razlog za to verjetno tiči v dejstvu, da je bilo število okuženih s sevom H1N1 zelo majhno, v takem primeru pa deterministični modeli niso vedno dober opis. [1,2]

Parametre SIR modela, ocenjene po metodi najmanjših kvadratov smo uporabili za numerično analizo učinkovitosti prej omenjenih treh kontrolnih ukrepov. Izvedli smo več poskusov in ugotovili, da vsi trije ukrepi v prvi vrsti povzročijo časovni zamik epidemije, v primeru da ti ukrepi niso zadostni za preprečitev le te. Za najbolj učinkovitega se je izkazala uporaba zdravil, ki je v naših poskusih najbolj zmanjšala število okužb. Za najmanj učinkovitega se je izkazala uporaba cepiv, ki po teoretični analizi ne more zagotoviti, da do epidemije ne pride. Še enkrat pa poudarimo, da je to posledica naše predpostavke o konstantni intenziteti kontaktov.

Pri formulaciji našega modela smo naredili številne predpostavke, ki so nam precej olajšale matematično analizo. Bolj realistični modeli bi tako lahko vključevali dejstvo, da med časom okužbe in kužnostjo nastopi neka inkubacijska doba (to denimo zajemajo SEIR modeli), bi vključevali bolj realistične predpostavke o intenziteti kontaktov med posamezniki ali bolj realistične predpostavke o demografiji preučevane populacije. Bolj realistični modeli upoštevajo tudi dejstvo, da populacije niso homogene, saj se posamezniki razlikujejo po številnih lastnostih (denimo starosti, spolu, poteku okužbe), ki lahko pomembno vplivajo na dinamiko nalezljivih bolezni v populaciji. Taki modeli pa seveda z vidika matematične in statistične analize predstavljajo precej večji izziv. Vse to pa je zunaj dosega te zaključne naloge.

7 LITERATURA IN VIRI

- [1] L.J.S. Allen: Some discrete – time SI, SIR and SIS epidemic models, *Mathematical Biosciences*, 124, pp. 83-105 (1994)
- [2] L. Edelstein-Keshet: *Mathematical models in biology*, Society for Industrial and Applied Mathematics (2005)
- [3] W.O. Kermack, A.G. McKendrick: Contributions to the mathematical theory of epidemics: part I, *Proc. Roy. Soc. Edin. A* 115 (1927), pp. 700-721
- [4] W.O. Kermack, A.G. McKendrick: Contributions to the mathematical theory of epidemics: part III – The problem of endemicity, *Proc. Roy. Soc. Edin. A* 138 (1933), pp. 55-83
- [5] W.O. Kermack, A.G. McKendrick: Contributions to the mathematical theory of epidemics: part III – Further studies of the problem of endemicity, *Proc. Roy. Soc. Edin. A* 138 (1927), pp. 94-122
- [6] K.E.Nelson, C.M.Williams, N.M.H. Graham: *Infectious Diseases and Epidemiology, Theory and practice*, An Aspen Publication (2001)
- [7] R. Ross: Some quantitative studies in epidemiology, *Nature*, 87 (1911), pp.466-467
- [8] Spletna stran Centers for Disease Control and Prevention (CDS): <http://www.cdc.gov>
[Datum dostopa 15.9.2015]

PRILOGA

V prilogi navajamo podatke o širjenju sevov H1N1 ter H3 v sezonah 2013/14 ter 2014/15. Vir podatkov je spletna stran CDC (www.cdc.gov).

Teden (2013/14)	A(2009 H1N1)	A(H3)	Število testiranih	Teden (2013/14)	A(2009 H1N1)	A(H3)	Število testiranih
40	68	13	4772	11	340	134	8708
41	57	23	5636	12	201	161	8000
42	49	15	5716	13	148	175	7741
43	70	17	5650	14	110	232	7375
44	87	26	6163	15	52	223	7045
45	152	27	6770	16	30	221	6523
46	270	21	7064	17	29	191	6223
47	419	20	7672	18	13	151	5748
48	472	28	7219	19	7	130	5341
49	988	32	9912	20	6	117	5210
50	1279	54	10583	21	1	104	4763
51	2143	50	13722	22	3	113	4662
52	2940	46	15530	23	2	94	4223
1	3396	82	17470	24	3	98	4055
2	3345	105	17606	25	3	69	3792
3	3072	117	16878	26	1	45	3364
4	2497	124	15941	27	2	47	3035
5	1844	88	14190	28	3	53	2928
6	1484	117	12597	29	0	41	3055
7	1086	92	11352	30	1	34	3002
8	807	92	10893	31	1	33	2716
9	553	98	9847	32	2	14	2411
10	403	99	9237	33	1	11	1788

Teden (2014/15)	A(2009 H1N1)	A(H3)	Število testiranih	Teden (2014/15)	A(2009 H1N1)	A(H3)	Število testiranih
40	2	100	9567	11	6	458	19843
41	5	125	11036	12	2	339	18415
42	7	226	11729	13	7	227	16982
43	5	212	11385	14	4	169	15124
44	4	295	11525	15	7	87	14741
45	6	506	12917	16	13	66	13389
46	8	632	13777	17	2	46	11872
47	5	1001	16165	18	4	26	10757
48	8	1537	18503	19	2	12	9764
49	13	2582	23065	20	2	16	9176
50	6	3814	29213	21	0	21	8401
51	4	4970	37107	22	1	20	7732
52	10	5494	42463	23	0	20	6980
1	10	5298	41585	24	1	19	6715
2	10	4899	38492	25	2	48	6068
3	8	4584	35592	26	0	49	5489
4	4	3914	34189	27	2	59	5100
5	10	3472	32001	28	4	39	5118
6	10	2718	29577	29	2	31	4882
7	7	1744	26986	30	2	25	4523
8	10	1241	24292	31	0	37	4361
9	18	952	22290	32	3	25	3957
10	5	775	20420	33	3	15	3248