

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Magistrsko delo

Osnovni matematični modeli dinamike nalezljivih bolezni

(Basic mathematical models of the dynamics of infectious diseases)

Ime in priimek: Marina Popović

Študijski program: Matematične znanosti, 2. stopnja

Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

Koper, februar 2016

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Marina POPOVIĆ

Naslov magistrskega dela: Osnovni matematični modeli dinamike nalezljivih bolezni

Kraj: Koper

Leto: 2016

Število listov: 67

Število slik: 32

Število referenc: 13

Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

UDK: 519.711:616-02(043.2)

Ključne besede: matematično modeliranje, epidemiologija, dovzetni posamezniki, izpostavljeni posamezniki, kužni posamezniki, ozdravljeni posamezniki, osnovno reprodukcijsko razmerje, sistemi diferencialnih enačb, ravnovesna točka, stabilnost, funkcija Ljapunova.

Math. Subj. Class. (2010): 93A30, 92D30, 93C15, 74G05, 34D20, 34D23.

Izveček:

V magistrskem delu so predstavljeni trije tipi osnovnih matematičnih modelov dinamike nalezljivih bolezni: SIS, SIR in SEIR model. Analiziramo nekaj posebnih primerov teh modelov in odgovorimo na vprašanja: kdaj v dani populaciji pride do epidemije? Kakšen delež populacije se izogne epidemiji? Kdaj neka nalezljiva bolezen postane endemična? Ugotovimo, da pri odgovorih na ta vprašanja igra pomembno vlogo osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0 . V nalogi se posebej osredotočimo na vpliv demografije populacije gostitelja ter kontaktnega procesa na širjenje nalezljivih bolezni v dani populaciji.

Key words documentation

Name and SURNAME: Marina POPOVIĆ

Title of master thesis: Basic mathematical models of the dynamics of infectious diseases

Place: Koper

Year: 2016

Number of pages: 67

Number of figures: 32

Number of references: 13

Mentor: Assist. Prof. Barbara Boldin, PhD

UDK: 519.711:616-02(043.2)

Keywords: mathematical modeling, epidemiology, susceptible individuals, exposed individuals, infectious individuals, recovered individuals, basic reproduction ratio, systems of differential equations, steady state, stability, Ljapunov function.

Math. Subj. Class. (2010): 93A30, 92D30, 93C15, 74G05, 34D20, 34D23.

Abstract:

In this master's thesis we present three types of basic mathematical models of the dynamics of infectious diseases: SIS, SIR and SEIR model. We analyse several special cases of these models and answer the following questions: when does an introduction of an infectious disease lead to an epidemic? What fraction of a population escapes an epidemic? When does an infectious disease become endemic? We discover that the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 plays a key role in all these questions. In the thesis we focus in particular on the role of demography and contact process in the dynamics of infectious diseases.

Kazalo vsebine

1	Uvod	1
2	Pregled osnovnih pojmov	3
3	Osnovni epidemiološki modeli	9
3.1	Osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0	10
3.2	SIS modeli	11
3.2.1	Model SIS s konstantno intenziteto kontaktov	11
3.2.2	Model SIS z intenziteto kontaktov βN	18
3.3	SIR modeli	21
3.3.1	Model SIR s konstantno intenziteto kontaktov	21
3.3.2	Model SIR z intenziteto kontaktov βN	33
3.4	SEIR modeli	37
3.4.1	Model SEIR s konstantno intenziteto kontaktov	38
3.4.2	Model SEIR z intenziteto kontaktov βN	50
4	Zaključek	55
5	Literatura in viri	57

Kazalo slik in grafikonov

1	Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIS s konstantno intenziteto kontaktov.	12
2	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.3), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$	16
3	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.3), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$	17
4	Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni so parametri $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$. Na desni sliki je $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$	18
5	Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIS z intenziteto kontaktov βN	19
6	Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIR s konstantno intenziteto kontaktov.	22
7	Območje $T = \{(s, i) \mid s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$	23
8	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.14), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$	26
9	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.14), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$	27
10	Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni so parametri $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$, na desni pa $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$	27
11	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.16), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametra $\beta = \frac{1}{5}$ in $\gamma = \frac{1}{3}$	29
12	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.16), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametra $\beta = \frac{1}{3}$ in $\gamma = \frac{1}{5}$	29
13	Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$. Velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametra $\beta = \frac{1}{5}$ in $\gamma = \frac{1}{3}$	32
14	Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$, če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na slikah je primer za parametre $\beta = \frac{1}{3}, \gamma = \frac{1}{5}$. Na desni sliki je začetni pogoj $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$, torej $(s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1)$, na levi pa $(s_0, i_0) = (0.4, 0.6)$, torej $(s_0 \mathcal{R}_0 > 1)$	33

15	Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIR z intenziteto kontaktov βN	34
16	Območje $T = \{(S, I) \mid S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq N\}$, $N = 200$	35
17	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.23), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{500}, \gamma = \frac{1}{4}, \mu = \frac{1}{5}$ in $N = 200$	36
18	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.23), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{200}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $N = 200$	36
19	Grafa funkcij $I(t)$ in $S(t)$ za začetni pogoj $(S_0, I_0) = (175, 25)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni parametri so $\beta = \frac{1}{500}, \gamma = \frac{1}{4}, \mu = \frac{1}{5}$ in $N = 200$, na desni pa velja $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{200}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $N = 200$	37
20	Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SEIR s konstantno intenziteto kontaktov.	39
21	Območje $T = \{(s, e, i) \mid s \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, s + e + i \leq 1\}$	40
22	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.27), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$	44
23	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.27), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$	44
24	Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, e_0, i_0) = (0.75, 0.1, 0.15)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni parametri so $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$, na desni pa velja $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$	45
25	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.29), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{3}$ in $\epsilon = 1$	47
26	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.29), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\epsilon = 1$	47
27	Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, e_0, i_0) = (0.6, 0.2, 0.2)$, če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{3}$ in $\epsilon = 1$	49
28	Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$, če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na slikah sta primera za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\epsilon = 1$. Na levi sliki je začetni pogoj $(s_0, e_0, i_0) = (0.5, 0.3, 0.2)$, torej $s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1$. Na desni sliki je začetni pogoj $(s_0, e_0, i_0) = (0.8, 0.1, 0.1)$ in $s_0 \mathcal{R}_0 > 1$	50
29	Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SEIR z intenziteto kontaktov βN	51
30	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.33), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{500}, \gamma = \frac{1}{4}, \mu = \frac{1}{5}, \epsilon = 1$ in $N = 200$	52
31	Množica rešitvenih krivulj sistema (3.33), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{200}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}, \epsilon = 1$ in $N = 200$	53

- 32 Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, e_0, i_0) = (150, 20, 30)$.
 Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni parametri so $\beta = \frac{1}{500}, \gamma = \frac{1}{4}, \mu = \frac{1}{5}, \epsilon = 1$ in $N = 200$, na desni sliki pa velja $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{200}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}, \epsilon = 1$ in $N = 200$ 53

Seznam kratic

t.j. to je

t.i. tako imenovani

npr. na primer

itd. in tako dalje

oz. oziroma

ang. angleško

Zahvala

Želim se zahvaliti svoji mentorici doc. dr. Barbari Boldin in Fakulteti za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije Univerze na Primorskem za strokovno svetovanje, potrpežljivost in spodbudo pri nastajanju magistrske naloge.

Iskrena hvala tudi delodajalcu, staršema in partnerju za podporo.

Hvala vsem, ki ste vsa ta leta verjeli vame.

1 Uvod

Magistrska naloga, ki je pred vami, obravnava osnovne matematične modele dinamike nalezljivih bolezni in tako sodi na področje matematične epidemiologije.

Epidemiologija je veda o pogostnosti, razporeditvi in vzročnosti pojavljanja bolezni ali drugih, za zdravje pomembnih pojavov [13]. Matematična epidemiologija skuša na različna vprašanja o širjenju nalezljivih bolezni odgovoriti s pomočjo matematičnih modelov.

Zanetke matematične epidemiologije lahko najdemo v 18. stoletju v delu švicarskega matematika in fizika Daniela Bernoullija, ki je oblikoval in analiziral matematični model za nalezljivo bolezen črnih koz [2]. Do pospešene uporabe matematičnih modelov za razumevanje dinamike nalezljivih bolezni pa je prišlo ob začetku prejšnjega stoletja z delom britanskega zdravnika Ronalda Rossa (ki je leta 1902 prejel Nobelovo nagrado za prispevek k razumevanju malarije) [8] ter britanskih znanstvenikov W.O. Kermacka in A.G. McKendricka, ki sta v svojem pionirskem delu prvič obravnavala kriterije za nastanek epidemij ter endemičnosti bolezni v populacijah (njuno pionirsko delo je bilo ponovno objavljeno leta 1991, in je tako bolj dostopno današnjim bralcem) [10–12].

Matematična epidemiologija je zelo široko področje, saj se ukvarja z različnimi biološkimi vprašanji, za analizo teh vprašanj pa se poslužuje različnih matematičnih metod (npr. diferencialnih, diferenčnih, integralskih enačb). Namen te naloge je predstaviti in analizirati nekaj osnovnih t.i. razrednih modelov. Razredni modeli razdelijo populacijo na končno mnogo razredov glede na stanje okužbe (npr. dovzetni, kužni, ozdravljeni), v tej nalogi pa se bomo posvetili najosnovnejšim primerom takih modelov, ki imajo obliko sistema navadnih diferencialnih enačb. Posvetili se bomo vprašanjem: kdaj v dani populaciji pride do epidemije? Kako na širjenje bolezni v populaciji vpliva demografija populacije gostitelja in kakšno vlogo pri dinamiki nalezljive bolezni igra kontaktni proces? Kdaj nalezljiva bolezen v populaciji postane endemična?

Magistrsko nalogo sestavljajo štiri poglavja. Po kratkem uvodu pregledamo matematične pojme in oznake, uporabljene v nadaljevanju. Sledi tretje poglavje s predstavitvijo in analizo treh družin razrednih modelov: to so SIS, SIR, SEIR modeli. Pri vsakem od teh modelov obravnavamo asimptotično dinamiko modela, podamo pogoje za nastanek epidemij in obravnavamo vpliv kontaktnega procesa ter demografije gostitelja na širjenje nalezljive bolezni. Primerjavo obravnavanih modelov in zaključne

misli strnemo v zadnjem poglavju.

2 Pregled osnovnih pojmov

Epidemiološki modeli, ki jih obravnavamo v tej nalogi, imajo obliko (v splošnem nelinearnega) avtonomnega sistema diferencialnih enačb,

$$\frac{dX}{dt} = F(X), \quad (2.1)$$

z danim začetnim pogojem $X(t_0) = X_0$. Pri tem je $F : \mathcal{D} \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ dana funkcija, avtonomnost sistema pa pomeni, da je F neodvisna od neodvisne spremenljivke t .

Rešitev avtonomnega sistema je taka odvedljiva (vektorska) funkcija $X = X(t)$, ki zadošča (vektorski) diferencialni enačbi (2.1) in danemu začetnemu pogoju $X(t_0) = X_0$. Zaradi avtonomnosti sistema (2.1) je rešitvena krivulja neodvisna od premikov v času. Če je funkcija $X(t)$ rešitev sistema (2.1), je rešitev tudi funkcija $X_s(t) = X(t - s)$. Velja $X_s(t_0 + s) = X_0$, torej gre rešitvena krivulja skozi točko X_0 pri $t = t_0 + s$.

Definicija 2.1. Naj bo $\mathcal{D} \subseteq \mathbb{R}^n$ odprta množica. Funkcija $F : \mathcal{D} \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ je *Lipschitzova*, če obstaja taka konstanta $K > 0$, da za vsak par $X, Y \in \mathcal{D}$ velja

$$\|F(X) - F(Y)\| \leq K\|X - Y\|.$$

Če je denimo funkcija F diferenciable na odprti podmnožici $\mathcal{D} \subseteq \mathbb{R}^n$ in so vsi parcialni odvodi F zvezne in omejene funkcije na \mathcal{D} , potem je F Lipschitzova [13].

Naslednji izrek govori o obstoju rešitev sistema (2.1).

Izrek 2.2 (Eksistenčni izrek). *Naj bo dana vektorska diferencialna enačba*

$$\frac{dX}{dt} = F(X).$$

Če je funkcija F Lipschitzova na množici \mathcal{D} , potem za vsak začetni pogoj $X(t_0) = X_0 \in \mathcal{D}$ obstaja natanko ena rešitev začetnega problema $\frac{dX}{dt} = F(X)$, $X(t_0) = X_0$, definirana v neki okolici točke $t = t_0$.

Da se pokazati, da je pri pogojih izreka rešitev zvezno odvisna od začetnega pogoja X_0 , ter da lahko rešitev vedno razširimo na maksimalni eksistenčni interval (t_{\min}, t_{\max}) [7].

V nadaljevanju privzamemo, da so predpostavke eksistenčnega izreka 2.2 izpolnjene in da rešitev obstaja na vsej realni osi.

Četudi obravnavani sistemi zadoščajo pogojem eksistenčnega izreka in torej vemo, da rešitev obstaja, rešitve danega sistema pogosto ne moremo zapisati v neki zaključeni obliki, zato si pri analizi pomagamo z drugimi metodami. Ena od teh metod je izračun ravnovesnih točk sistema in analiza stabilnosti le teh. Nekaj epidemioloških modelov v tej nalogi je dovolj enostavnih, da eksplicitno rešitev znamo poiskati. Taka je denimo Bernoullijeva enačba, na katero naletimo pri modelih SIS (razdelek 3.2), medtem ko pri modelih SIR (razdelek 3.3) in SEIR (razdelek 3.4) rešitev ne znamo zapisati v zaključeni obliki in se za razumevanje dinamike modela poslužimo analize ravnovesnih točk in njihove stabilnosti.

Definicija 2.3. *Ravnovesno stanje* (oz. *ravnovesna točka*) sistema (2.1) je konstanta \bar{X} , za katero velja $F(\bar{X}) = 0$.

Ravnovesna stanja so torej rešitve sistema, ki se s časom ne spreminjajo. Kot take z vidika dinamike niso preveč zanimive. Lahko pa se vprašamo: kakšno je vedenje rešitev sistema, če je začetno stanje $X(t_0) = X_0$ blizu ravnovesne točke \bar{X} ? Se bo pri danem začetnem pogoju rešitev sistema $X(t)$ oddaljevala od ravnovesne točke \bar{X} ali se ji bo približevala? O tem govorijo različni pojmi stabilnosti ravnovesne točke.

Definicija 2.4. Ravnovesno stanje \bar{X} sistema (2.1) je *lokalno stabilno*, če za vsak $\epsilon > 0$ obstaja tak $\delta > 0$, da iz $\|X_0 - \bar{X}\| < \delta$ sledi $\|X(t) - \bar{X}\| < \epsilon$ za vsak $t \geq t_0$. Ravnovesno stanje, ki ni lokalno stabilno je *nestabilno*.

Definicija 2.5. Ravnovesno stanje \bar{X} sistema (2.1) je *lokalno asimptotično stabilno* (LAS), če je lokalno stabilno in obstaja tak $\gamma > 0$, da iz $\|X_0 - \bar{X}\| < \gamma$ sledi

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|X(t) - \bar{X}\| = 0.$$

Da bi določili lokalno stabilnost ravnovesne točke \bar{X} si pogledjmo dinamiko

$$Y = X - \bar{X}.$$

Če je F dvakrat odvedljiva, nam Taylorjev razvoj okoli \bar{X} pove

$$Y'(t) = X'(t) = F(X) = F(\bar{X} + Y) = F(\bar{X}) + DF(\bar{X})Y + \mathcal{O}(\|Y\|^2).$$

Dinamiko rešitve v bližini ravnovesne točke lahko torej bolje razumemo s preučevanjem linearnega sistema

$$Y'(t) = DF(\bar{X})Y. \tag{2.2}$$

Vprašanje lokalne stabilnosti ravnovesne točke \bar{X} zajema dve vprašanji:

- (i) ali je izhodišče lokalno stabilna točka linearnega sistema (2.2) in

- (ii) ali iz stabilnosti izhodišča linearne sistema (2.2) sledi lokalna stabilnost ravnovesne točke \bar{X} nelinearnega sistema (2.1)?

Rešitev sistema (2.2) poznamo: če je $Y(0) = Y_0$, je rešitev linearne sistema (2.2) oblike $Y(t) = e^{DF(\bar{X})t}Y_0$. Izhodišče je torej LAS stanje linearne sistema, če imajo vse lastne vrednosti matrike $DF(\bar{X})$ negativne realne dele. Če ima katera od lastnih vrednosti matrike $DF(\bar{X})$ pozitiven realni del, je izhodišče nestabilno stanje linearne sistema (2.2). Odgovor na drugi del nam da naslednji izrek [7].

Izrek 2.6. *Denimo, da imajo vse lastne vrednosti matrike $DF(\bar{X})$ negativne realne dele. Tedaj je ravnovesna točka \bar{X} sistema (2.1) lokalno asimptotsko stabilna. Če ima $DF(\bar{X})$ kako lastno vrednost s pozitivnim realnim delom, potem je \bar{X} nestabilna.*

Če imajo vse lastne vrednosti matrike $DF(\bar{X})$ od nič različne realne dele (ravnovesnim točkam \bar{X} , za katere to velja, pravimo *hiperbolične točke*), potem nam linearizacija da popolno informacijo o stabilnosti ravnovesne točke \bar{X} v nelinearnem sistemu (2.1). Izkaže se, da v primeru nehiperboličnih točk (t.j. ko ima matrika $DF(\bar{X})$ vsaj eno lastno vrednost z ničelnim realnim delom) temu ni tako [7].

Primer 2.7. Naj bo dana diferencialna enačba

$$\frac{dx}{dt} = x^2 - x - 6 = (x - 3)(x + 2) =: f(x). \quad (2.3)$$

Enačba ima dve ravnovesni točki, $\bar{x}_1 = -2$ in $\bar{x}_2 = 3$. Velja $f'(x) = 2x - 1$, torej je $f'(\bar{x}_1) = -5 < 0$ in $f'(\bar{x}_2) = 5 > 0$. Ravnovesna točka \bar{x}_1 je torej lokalno asimptotično stabilna, \bar{x}_2 pa je nestabilna.

V tem primeru (ne)stabilnost ravnovesnih točk potrди tudi naslednji razmislek: za $x \in (-\infty, -2)$ je $x'(t) > 0$. Rešitve enačbe z začetnim pogojem $x_0 \in (-\infty, -2)$ torej naraščajo proti \bar{x}_1 . Pri začetnih pogojih $x_0 \in (-2, 3)$ rešitve padajo proti \bar{x}_1 . Če je $x_0 \in (3, \infty)$, pa rešitve neomejeno naraščajo. Ravnovesna točka \bar{x}_1 je torej lokalno asimptotično stabilna, \bar{x}_2 pa je nestabilna.

Primer 2.8. Naj bo dan sistem diferencialnih enačb

$$\begin{aligned} x_1' &= -x_1 + 3x_2^2, \\ x_2' &= -x_1x_2 - x_2^3. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Sistem (2.4) ima edino ravnovesno stanje v točki $(0, 0)$. Linearizacija (2.4) okoli izhodišča nam da linearni sistem

$$\begin{bmatrix} x_1' \\ x_2' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}.$$

Lastni vrednosti matrike linearne sistema sta $\lambda_1 = -1$ in $\lambda_2 = 0$. Ker je ena od lastnih vrednosti enaka 0, nam linearizacija ne pove nič o stabilnosti ravnovesne točke $(0, 0)$ v nelinearnem sistemu (2.4).

Lokalno (asimptotično) stabilnost preverjamo lahko tudi z direktno metodo Ljapunova, ki nam omogoča dokaz stabilnosti tudi v primerih, kjer nam linearizacija ne da zadostne informacije. Definirajmo najprej nekaj pojmov.

Definicija 2.9. *Usmerjeni odvod V' skalarnega polja V vzdolž vektorskega polja F je enak*

$$V' = \langle \text{grad } V, F \rangle = \langle \nabla V, F \rangle.$$

Pri tem $\langle \cdot, \cdot \rangle$ označuje skalarni produkt.

Če je $X'(t) = F(X)$, velja

$$V'(X) = \langle \text{grad } V, F \rangle = \langle \text{grad } V, X'(t) \rangle = \frac{dV(X)}{dt},$$

torej je v primeru $X'(t) = F(X)$ usmerjeni odvod skalarnega polja ravno odvod $V(X)$ po času t .

Izrek 2.10 (Ljapunov izrek). *Naj bo dano vektorsko polje (2.1) in naj bo \bar{X} ravnovesna točka sistema (2.1). Naj bo $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ funkcija razreda \mathcal{C}^1 , definirana na neki okolici U točke \bar{X} . Če velja*

$$(i) \quad V(\bar{X}) = 0 \text{ in } V(X) > 0 \text{ za } X \in U - \{\bar{X}\} \text{ ter}$$

$$(ii) \quad V'(X) \leq 0 \text{ za } X \in U - \{\bar{X}\},$$

potem je ravnovesna točka \bar{X} lokalno stabilna. Če velja še

$$(iii) \quad V'(X) < 0 \text{ za } X \in U - \{\bar{X}\},$$

potem je ravnovesna točka \bar{X} lokalno asimptotsko stabilna.

Dokaz. Naj bo

$$B_\delta(\bar{X}) = \{X \in \mathbb{R}^n, \|X - \bar{X}\| < \delta\}$$

krogla s središčem ravnovesni točki \bar{X} in polmerom δ . Izberimo δ zadosti majhen, da je $B_\delta(\bar{X}) \subset U$. Naj bo m minimalna vrednost V na robu $B_\delta(\bar{X})$ (torej na krožnici s središčem ravnovesni točki \bar{X} in polmerom δ). Po točki (i) je tedaj $m > 0$. Definirajmo

$$U_1 = \{X \in B_\delta(\bar{X}) : V(X) < m\}.$$

Denimo, da se rešitvena krivulja začne v množici U_1 . Po predpostavki (ii) je na taki rešitveni krivulji V nenaraščajoča funkcija. To pa pomeni, da rešitvena krivulja ne zapusti množice $B_\delta(\bar{X})$. Ker je δ poljuben sledi, da je ravnovesna točka \bar{X} lokalno stabilna.

Privzemimo sedaj, da velja še (iii), torej da je V strogo padajoča vzdolž rešitev znotraj $U - \{\bar{X}\}$. Naj bo $X(t)$ rešitev z začetkom v množici $U_1 - \{\bar{X}\}$. Ker je $B_\delta(\bar{X})$ kompaktna množica obstaja zaporedje $\{t_n\}$ z $t_n \rightarrow \infty$ ko $n \rightarrow \infty$, da zaporedje $X(t_n)$ konvergira k neki točki \hat{X} . Trdimo, da je $\hat{X} = \bar{X}$.

Denimo, da to ne velja, torej da je $\hat{X} \neq \bar{X}$. Potem obstaja tak $\varepsilon > 0$, da $\hat{X} \notin B_\varepsilon(\bar{X})$. Potem obstaja taka okolica ravnovesne točke, $U_2(\bar{X}) \subset B_\varepsilon(\bar{X})$, da poljubna rešitvena krivulja z začetkom v U_2 ne zapusti $B_\varepsilon(\bar{X})$. Iz tega sledi, da taka trajektorija ne more vstopiti v množico U_1 . Na množici $U_1 - U_2$ je V omejena stran od ničle, torej za nek $K > 0$ velja $V' \leq -K < 0$. Ker rešitev $X(t)$ ne vstopi v U_2 lahko ocenimo

$$V(X(t_n)) - V(X(0)) = \int_0^{t_n} V'(X(s)) ds \leq -Kt_n$$

oziroma

$$V(X(t_n)) \leq V(X(0)) - Kt_n.$$

To pa pomeni, da mora $V(X(t_n))$ postati negativen, ko $n \rightarrow \infty$, kar pa je protislovje. Sledi $\hat{X} = \bar{X}$. \square

Funkcijo V iz izreka imenujemo *funkcija Ljapunova*. Če je $U = \mathbb{R}^n$, potem je ravnovesna točka *globalno stabilna* v primeru, ko veljata točki (i) in (ii) izreka.

Iskanje funkcije Ljapunova za dan sistem je velikokrat stvar poskušanja in algoritmi za iskanje teh funkcij ne obstajajo. Če pa tako funkcijo najdemo, pa nam to lahko prihrani nekaj računanja in da več informacij kot preverjanje stabilnosti preko linearizacije.

Primer 2.11. Naj bo dan sistem diferencialnih enačb

$$\begin{aligned} x_1' &= -x_1 + 3x_2^2, \\ x_2' &= -x_1x_2 - x_2^3 \end{aligned} \tag{2.5}$$

in $X = (x_1, x_2)^T$. Z direktno metodo Ljapunova preverimo stabilnost edine ravnovesne točke $(0, 0)$. Definirajmo

$$V(X) = \frac{1}{2}(x_1^2 + x_2^2).$$

Tedaj je

$$\frac{dV(X)}{dt} = x_1x_1' + x_2x_2'.$$

Z upoštevanjem (2.5) dobimo

$$V' = x_1(-x_1 + 3x_2^2) + x_2(-x_1x_2 - x_2^3) = -(x_1 - x_2^2)^2.$$

Ker velja

$$(i) \quad V(0, 0) = 0 \text{ in } V(X) > 0 \text{ za } X \neq (0, 0),$$

(ii) $V'(0, 0) < 0$ za $X \neq (0, 0)$,

je po Ljapunovem izreku 2.10 točka $(0, 0)$ globalno stabilna ravnovesna točka.

3 Osnovni epidemiološki modeli

Ko se v dani populaciji pojavi nalezljiva bolezen, se predstavniki populacije med seboj razlikujejo po svojem odzivu na bolezen. Npr. starejši posamezniki so lahko bolj (ali manj) dovzetni za okužbo, imajo drugačen časovni potek bolezni in drugačne možnosti ozdravitve kot mlajši posamezniki. Na potek okužbe lahko vplivajo tudi številni drugi dejavniki, kot so socialni položaj (socialno šibkejši morda nimajo dostopa do zdravil in cepiv, ki omogočajo boljše zdravljenje tistim z bolj ugodnim socialnim statusom), delovno mesto (delavci, ki delajo v večjih skupinah, so lahko bolj izpostavljeni okužbi kot tisti, ki delajo v manjših skupinah ali sami) itd.

Ko sestavljamo epidemiološki model, se moramo torej najprej odločiti, koliko podrobnosti bomo zajeli v modelu. Najbolj enostavni epidemiološki modeli so t.i. *razredni modeli* (angl. *compartmental models*), ki razdelijo populacijo na končno mnogo razredov glede na stanje okužbe, znotraj vsakega od teh razredov pa obravnavajo populacijo kot homogeno, t.j. zanemarijo vpliv starosti, socialnega položaja in drugih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na potek okužbe. Primeri razredov so denimo:

- (i) *Dovzetni posamezniki, S* (angl. *susceptible individuals*). To so vsi posamezniki, ki so dovzetni za bolezen, ki jo preučujemo.
- (ii) *Izpostavljeni posamezniki, E* (angl. *exposed individuals*). To je skupina posameznikov, ki so prišli v stik z okužbo, niso pa še kužni, torej bolezen še ne prenašajo naprej.
- (iii) *Kužni posamezniki, I* (angl. *infectious individuals*). To je skupina posameznikov, ki so okuženi in tudi kužni, torej lahko okužbo prenašajo na dovzetne posameznike.
- (iv) *Ozdravljeni posamezniki, R* (angl. *recovered individuals*). To so posamezniki, ki so bolezen preboleli in postanejo začasno ali trajno imuni. S črko *R* lahko označimo tudi razred *odstranjenih* posameznikov (angl. *removed individuals*), ki so bodisi umrli bodisi ozdraveli in postali imuni.

Razredni modeli vključujejo končno mnogo razredov. V tej nalogi bomo natančneje spoznali posebne primere SIS, SIR in SEIR modelov, v literaturi pa lahko najdemo tudi številne druge primere razrednih modelov [4–6].

Z $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$ in $R(t)$ označimo velikosti omenjenih razredov, t.j. število posameznikov v danem razredu ob času t . Velikost celotne populacije ob času t , $N(t)$, je enaka vsoti velikosti vseh razredov vključenih v dan model. Zaradi enostavnosti bomo privzeli, da je velikost celotne populacije konstantna. Ta predpostavka je utemeljena v primerih, ko spremljamo dinamiko bolezni v krajšem obdobju, v katerem se populacija gostiteljev ne spreminja bistveno (npr. ko spremljamo dinamiko sezonske gripe).

Pri modeliranju dinamike nalezljivih bolezni moramo posebno pozornost nameniti dvema procesoma, in sicer demografiji populacije gostiteljev ter kontaktnemu procesu. Kontaktni proces pove, na kakšen način se dana bolezen prenaša in kakšna je intenziteta stikov med dovzetnimi in kužnimi posamezniki, medtem ko demografija gostitelja določa okolje v katerega vstopijo patogeni organizmi. Številne študije so pokazale, da kontaktni proces ter demografija gostitelja lahko pomembno vplivata na širjenje bolezni, na možnost nastanka epidemije, na končno velikost epidemij, in tudi na verjetnost, da nalezljiva bolezen izkorenini populacijo gostiteljev [9].

Večina epidemioloških modelov uporablja enega od spodnjih dveh opisov kontaktnega procesa [5, 9]:

- (i) število stikov, ki jih ima na časovno enoto vsak posameznik je konstantno ali
- (ii) število stikov enega posameznika na časovno enoto je premo sorazmerno z velikostjo celotne populacije.

Konstantna intenziteta kontaktov je bolj primerna za modeliranje vektorsko prenosljivih bolezni (bolezni, ki jih prenašajo t.i. vektorji, npr. malarija) ter spolno prenosljivih bolezni (npr. gonoreje in sifilisa). Za bolezni kot so gripa pa se zdi bolj primerna predpostavka, da je intenziteta kontaktov odvisna od velikosti populacije.

Naš namen je ugotoviti, kako ti dve predpostavki vplivata na širjenje infekcije v najbolj enostavnih epidemioloških modelih. Nekoliko se bomo posvetili tudi vprašanju, kako na prenos patogenih organizmov v populaciji vpliva demografija populacije gostiteljev.

3.1 Osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0

Pojem osnovnega reprodukcijskega razmerja (števila) \mathcal{R}_0 je eden najpomembnejših pojmov v (matematični) epidemiologiji.

Definicija 3.1. Osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0 je število sekundarnih okužb, ki jih v celotnem kužnem obdobju povzroči en okužen posameznik v sicer popolnoma dovzetni populaciji.

Podajmo izračun osnovnega reprodukcijskega razmerja za enostaven primer bolezenske dinamike.

Primer 3.2. Denimo, da med okužbo in kužnostjo posameznika vedno preteče t_1 časa. Nato sledi kužna doba, ki je vedno dolga $t_2 - t_1$ časovnih enot. Predpostavimo še, da ima vsak posameznik na časovno enoto c kontakto ter da je verjetnost prenosa okužbe med kužnim in dovzetnim enaka $p \in [0, 1]$. Potem je verjetnost, da okuženi posameznik prenese bolezen na dovzetnega enaka

$$\begin{cases} 0, & t < t_1 \\ p, & t_1 \leq t \leq t_2 \\ 0, & t_2 < t, \end{cases}$$

kjer je t čas, ki je pretekel od okužbe. Osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 je tedaj enako $\mathcal{R}_0 = pc(t_2 - t_1)$.

Kot bomo videli v nadaljevanju, vrednost števila \mathcal{R}_0 določa ali bo v populaciji ob pojavu bolezni prišlo do epidemije ali ne.

3.2 SIS modeli

Modeli tipa SIS so primerni za modeliranje akutnih bolezni, pri katerih velja:

- (i) posameznik je kužen takoj po okužbi,
- (ii) bolezen je ozdravljiva in po ozdravitvi se posameznik takoj vrne v razred dovzetnih gostiteljev (pretekle okužbe torej ne prinašajo nobene imunosti).

Primeri takih bolezni so gonoreja, sifilis, tuberkuloza itd.

SIS modelov je veliko, razlikujejo pa se predvsem po predpostavkah glede demografskih procesov ter modeliranju intenzitete kontakto med gostitelji. V tem razdelku bomo bolj natančno spoznali dva modela.

3.2.1 Model SIS s konstantno intenziteto kontakto

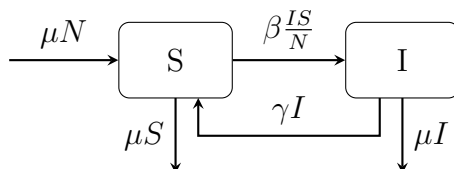
Naj $S(t)$ označuje število dovzetnih posameznikov v populaciji ob času t , $I(t)$ število kužnih posameznikov v populaciji ob času t , $N(t) = S(t) + I(t)$ pa naj označuje velikost celotne populacije gostiteljev ob času t . Da bi poenostavili analizo, bomo privzeli, da se velikost populacije gostiteljev ne spreminja, t.j. $N(t) = N = \text{konstanta}$. Bolj natančno, privzeli bomo, da je stopnja umrljivosti vsakega posameznika enaka $\mu > 0$ (bolezen torej ne prinaša dodatne smrtnosti), ter da je stopnja rojstev v populaciji enaka μN . Vsi novorojeni posamezniki so dovzetni za okužbo.

Privzeli bomo, da je število kontaktov vsakega posameznika na časovno enoto enako c , vsak kontakt kužnega z dovzetnim pa pripelje do okužbe s konstantno verjetnostjo $p \in (0, 1]$. Naj bo stopnja ozdravitve kužnega posameznika enaka $\gamma > 0$ (z drugimi besedami, doba kužnosti je eksponentno porazdeljena slučajna spremenljivka s parametrom γ).

Pri teh predpostavkah lahko SIS model zapišemo z naslednjim sistemom dveh diferencialnih enačb [5]

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta \frac{IS}{N} + \gamma I, & S(0) &= S_0 > 0, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{IS}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 > 0, \end{aligned} \quad (3.1)$$

kjer je $\beta = pc$, S_0 in I_0 pa označujeta velikosti populacij dovzetnih in kužnih ob začetku spremljanja dinamike. Dinamiko izbranega modela lahko ponazorimo z diagramom na sliki 1.



Slika 1: Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIS s konstantno intenziteto kontaktov.

Osnovno reprodukcijsko razmerje

Denimo, da imamo ob začetku širjenja infekcije enega kužnega posameznika. Verjetnost, da je ta posameznik živ in še vedno kužen t časovnih enot po okužbi je enaka $e^{-(\gamma+\mu)t}$. V časovnem intervalu $(t, t + dt)$ ta posameznik pride v stik s cdt posamezniki. Ob začetku širjenja je verjetnost, da je kontakt okuženega dovzeten enaka 1, vsak stik pa vodi do nove okužbe z verjetnostjo p . Osnovno reprodukcijsko razmerje je tedaj

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty \beta e^{-(\gamma+\mu)t} dt = \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \quad (3.2)$$

EksPLICITNA REŠITEV MODELA

Izkaže se, da lahko v primeru izbranega SIS modela izpeljemo rešitev v eksplícitni obliki. Uvedimo najprej novi spremenljivki

$$\begin{aligned} s(t) &= \frac{S(t)}{N}, \\ i(t) &= \frac{I(t)}{N}, \end{aligned}$$

ki predstavljata deleža dovzetnih in kužnih v celotni populaciji. Ker biološko smiselne vrednosti spremenljivk $S(t)$ in $I(t)$ ležijo v intervalu $[0, N]$, interval $[0, 1]$ predstavlja množico biološko smiselnih vrednosti spremenljivk $s(t)$ in $i(t)$. Deleža dovzetnih in kužnih se s časom spreminjata glede na enačbi

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \mu - \mu s - \beta i s + \gamma i, & s(0) &= s_0, \\ \frac{di}{dt} &= \beta i s - \gamma i - \mu i, & i(0) &= i_0.\end{aligned}\quad (3.3)$$

Ker velja $i(t) + s(t) = 1$, lahko eno od spremenljivk izrazimo z drugo in rešujemo le eno od enačb sistema (3.3). Imamo

$$\frac{di}{dt} = \beta i(1 - i) - i(\gamma + \mu) \quad (3.4)$$

z začetnim pogojem $i(0) = i_0 \in [0, 1]$. Enačba (3.4) je Bernoullijeva enačba, ki jo rešimo z uvedbo nove spremenljivke $y = i^{-1}$ oz. $i = y^{-1}$. Potem velja

$$\frac{di}{dt} = (-1) \frac{1}{y^2} \cdot \frac{dy}{dt},$$

enačbo (3.4) pa pretvorimo v

$$-\frac{1}{y^2} \cdot \frac{dy}{dt} = \beta \frac{1}{y} \left(1 - \frac{1}{y}\right) - \frac{1}{y}(\gamma + \mu).$$

S substitucijo $i = \frac{1}{y}$ smo iz diferencialne enačbe (3.4) z začetnim pogojem $i(0) = i_0$ dobili linearno diferencialno enačbo

$$\frac{dy}{dt} = \beta + y(-\beta + \gamma + \mu)$$

z začetnim pogojem $y(0) = i_0^{-1}$.

Opazimo, da velja

$$-\beta + \gamma + \mu = (\gamma + \mu)(-\mathcal{R}_0 + 1). \quad (3.5)$$

Ločimo dva primera:

(i) Če je $-\beta + \gamma + \mu = 0$, oz. ekvivalentno $\mathcal{R}_0 = 1$, tedaj imamo začetni problem

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dt} &= \beta, \\ y(0) &= i_0^{-1},\end{aligned}$$

katerega rešitev je

$$y(t) = i_0^{-1} + \beta t.$$

Sledi

$$i(t) = \frac{1}{y(t)} = \frac{1}{\beta t + i_0^{-1}}.$$

(ii) Če je $-\beta + \gamma + \mu \neq 0$, oz. ekvivalentno $\mathcal{R}_0 \neq 1$, tedaj rešujemo začetni problem

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= \beta + y(-\beta + \gamma + \mu), \\ y(0) &= i_0^{-1}. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Rešitev je oblike $y = y_H + y_P$, kjer je y_H rešitev homogene enačbe

$$\frac{dy_H}{dt} = (-\beta + \gamma + \mu)y_H$$

in y_P partikularna rešitev (3.6). Rešitev homogene enačbe je

$$y_H(t) = Ae^{(-\beta + \gamma + \mu)t},$$

kjer je A neka konstanta. Zlahka preverimo, da je partikularna rešitev y_P enaka

$$y_P = -\frac{\beta}{-\beta + \gamma + \mu}.$$

Ker je $y(t) = y_H + y_P$, je

$$y(t) = -\frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} + Ae^{(-\beta + \gamma + \mu)t}.$$

Konstanto A izračunamo iz začetnega pogoja $y(0) = i_0^{-1}$. Dobimo

$$A = \frac{1}{i_0} + \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)}.$$

Rešitev začetnega problema (3.6) je tedaj

$$\begin{aligned} y(t) &= e^{(-\beta + \gamma + \mu)t} - \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} + \left(\frac{1}{i_0} + \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} \right) e^{(-\beta + \gamma + \mu)t} \\ &= e^{(-\beta + \gamma + \mu)t} \left(1 - \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} e^{-(\beta + \gamma + \mu)t} + \frac{1}{i_0} + \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} \right) \\ &= e^{(-\beta + \gamma + \mu)t} \left(\frac{1}{i_0} + \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} - \frac{\beta}{(-\beta + \gamma + \mu)} e^{-(\beta + \gamma + \mu)t} \right). \end{aligned}$$

Z upoštevanjem zveze (3.5) lahko rešitev začetnega problema (3.6) zapišemo kot

$$y(t) = e^{-(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)t} \left(\frac{1}{i_0} + \frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0 - 1} (e^{(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)t} - 1) \right).$$

Za $\mathcal{R}_0 \neq 1$ tedaj sledi

$$i(t) = \frac{e^{(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0 - 1} (e^{(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)t} - 1) + i_0^{-1}}.$$

Zaključimo

$$i(t) = \begin{cases} \frac{e^{(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0 - 1} (e^{(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)t} - 1) + i_0^{-1}}, & \text{za } \mathcal{R}_0 \neq 1, \\ \frac{1}{\beta t + i_0^{-1}}, & \text{za } \mathcal{R}_0 = 1. \end{cases}$$

Asimptotična dinamika

Da bi ugotovili, kaj se dolgoročno dogaja z deležem kužnih v populaciji, si pogledjmo $\lim_{t \rightarrow \infty} i(t)$. Ločimo tri primere:

(i) Če je $\mathcal{R}_0 = 1$, potem je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{\beta t + \frac{1}{i_0}} \right) = 0.$$

(ii) Če je $\mathcal{R}_0 < 1$, potem je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1}(e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} - 1) + \frac{1}{i_0}} \right) = 0$$

(iii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, potem je

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} i(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1}(e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} - 1) + \frac{1}{i_0}} \right) = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} \cdot 1}{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} \cdot \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1} - \frac{\mathcal{R}_0}{(\mathcal{R}_0-1) \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}} + \frac{1}{i_0 \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}} \right)} \right) = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1} - \frac{\mathcal{R}_0}{(\mathcal{R}_0-1) \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}} + \frac{1}{i_0 \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}} \right) = \\ &= \frac{1}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1} - 0 + 0} = \frac{1}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1}} = \frac{\mathcal{R}_0-1}{\mathcal{R}_0} = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}. \end{aligned}$$

Poglejmo si še, kaj nam v tem primeru pove analiza stabilnosti ravnovesnih točk. Ravnovesne točke (\bar{s}, \bar{i}) sistema (3.3) dobimo kot rešitve spodnjega sistema

$$\begin{aligned} \mu - \mu s - \beta i s + \gamma i &= 0, \\ \beta i s - \gamma i - \mu i &= 0. \end{aligned} \tag{3.7}$$

Ker velja $s(t) + i(t) = 1$, bomo iskali le rešitev druge enačbe

$$i(\beta(1-i) - (\gamma + \mu)) = 0.$$

Ločimo dva primera:

(i) Če je $i = 0$, sledi $s = 1$. Točka $E_1 = (1, 0)$ je ravnovesna točka, pri kateri v populaciji bolezen ni prisotna.

(ii) Če je $i \neq 0$, sledi $\beta(1-i) - (\gamma + \mu) = 0$, oz.

$$i = 1 - \frac{\gamma + \mu}{\beta} = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Dobljeni ravnovesni točki sistema (3.7) sta:

$$E_1 = (1, 0) \quad \text{in} \quad E_2 = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right).$$

Analizirajmo sedaj stabilnost teh ravnovesnih točk. Ponovno se je dovolj osredotočiti na (3.4). Definirajmo funkcijo f kot

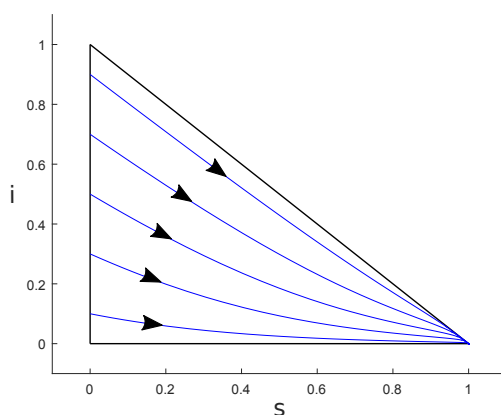
$$f(i) = \frac{di}{dt} = -\beta i^2 + (\beta - \gamma - \mu)i. \quad (3.8)$$

Funkcija f je kvadratna funkcija z ničloma $i_1 = 0$ in $i_2 = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. V primeru, ko je $\mathcal{R}_0 > 1$ je $i_2 > 0$ (torej je vrednost biološko smiselna) in ko je $\mathcal{R}_0 < 1$ velja $i_2 < 0$ (torej vrednost ni biološko smiselna). Ker je vodilni člen v (3.8) negativen, lahko naredimo naslednja zaključka:

- (i) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, je funkcija f negativna na intervalu $(-\infty, 0) \cup (1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}, \infty)$, torej je na tem intervalu i padajoča funkcija. Na intervalu $(0, 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0})$ pa je funkcija f pozitivna, torej i narašča. To pomeni, da je točka $i = 0$ nestabilna in da je točka $i = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ globalno stabilna.
- (ii) Če je $\mathcal{R}_0 < 1$, je funkcija f negativna na intervalu $(-\infty, 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}) \cup (0, \infty)$, torej je na tem intervalu i padajoča funkcija. Na intervalu $(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}, 0)$ pa je funkcija f pozitivna, torej i narašča. To pomeni, da je točka $i = 0$ globalno stabilna in da je točka $i = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ nestabilna (in ker je negativna tudi nima biološkega pomena).

Zaključimo lahko:

- (i) če osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1, t.j. če kužni posameznik ob začetku širjenja bolezni povzroči največ eno sekundarno okužbo, potem bo bolezen sčasoma zamrla, saj je v tem primeru globalno stabilna točka $(1, 0)$. Primeri rešitvenih krivulj za potek take okužbe so na sliki 2;



Slika 2: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.3), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}$, $\gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$.

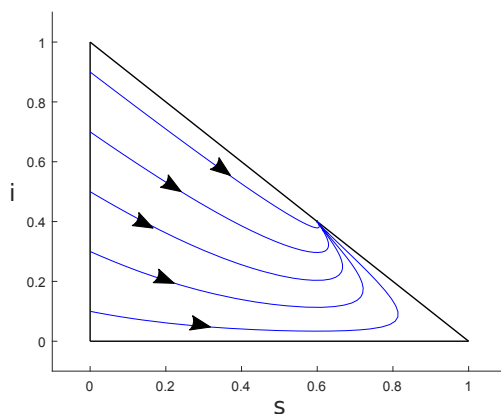
(ii) če je $\mathcal{R}_0 > 1$, t.j. če kužni posameznik ob začetku širjenja bolezni povzroči več kot eno novo okužbo, bo v populaciji prišlo do epidemije (slika 3). V limiti $t \rightarrow \infty$ je

- delež kužnih posameznikov enak

$$\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

- in delež dovzetnih posameznikov enak

$$\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} (1 - i(t)) = 1 - \lim_{t \rightarrow \infty} (i(t)) = 1 - \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) = \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

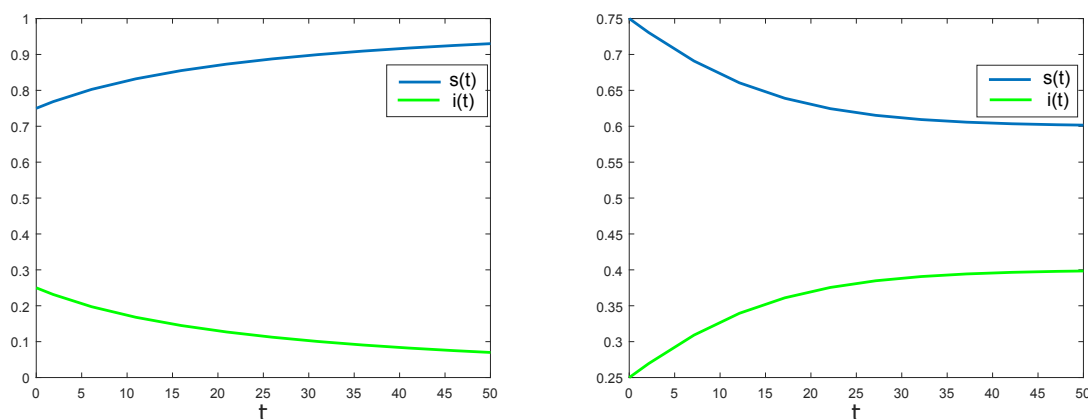


Slika 3: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.3), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}$, $\gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$.

Limitni vrednosti sta ravno koordinati globalno stabilne ravnovesne točke E_2 sistema (3.3).

Ti izračuni nam povedo, da vrednost \mathcal{R}_0 določa, ali se bo v dani populaciji nalezljiva bolezen uspešno širila ali ne. Če želimo epidemije preprečiti, je potrebno vrednost osnovnega reprodukcijskega razmerja znižati pod vrednost 1.

Poglejmo še primera širjenja okužbe skozi čas. V obeh primerih je v začetnem trenutku kužnih 25 odstotkov posameznikov znotraj populacije. Graf na sliki 4, levo, prikazuje deleža dovzetnih in kužnih, ko gre za bolezen z $\mathcal{R}_0 < 1$, graf na sliki 4, desno, pa prikazuje oba deleža, ko je $\mathcal{R}_0 > 1$. Z grafa na levi vidimo, da se v prvem primeru delež dovzetnih s trajanjem približuje 1, torej bolezen zamre. V drugem primeru (desni graf) pa se delež dovzetnih zmanjšuje in delež kužnih posameznikov povečuje. V takem primeru pride do epidemije.



Slika 4: Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni so parametri $\beta = \frac{1}{7}$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\mu = \frac{1}{20}$. Na desni sliki je $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{4}$, $\gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$.

Demografija

Kakšno vlogo pri širjenju nalezljive bolezni igra demografija? Denimo, da se populacija ne obnavlja, torej da je $\mu = 0$. Delež kužnih je tedaj enak

$$i(t) = \begin{cases} \frac{e^{\gamma(\mathcal{R}_0-1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0-1}(e^{\gamma(\mathcal{R}_0-1)t}-1)+i_0^{-1}}, & \text{za } \mathcal{R}_0 \neq 1, \\ \frac{1}{\beta t + i_0^{-1}}, & \text{za } \mathcal{R}_0 = 1. \end{cases}$$

kjer je sedaj $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma}$. Enako kot prej zaključimo, da bolezen zamre v primeru, ko je osnovno reprodukcijsko število največ 1. Če pa je $\mathcal{R}_0 > 1$, pride do epidemije in vrednost $i(t)$ konvergira k $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$, ko gre $t \rightarrow \infty$. Pri izbranem modelu torej lahko zaključimo, da za nastanek epidemije ni pomembno, ali se populacija obnavlja ali ne. Razlog za to je, da so v kontekstu danega SIS modela z vidika patogenega organizma ozdravljeni posamezniki enakovredni novorojenim. To se spremeni, če denimo bolezen ob ozdravitvi prinaša delno ali popolno imunost.

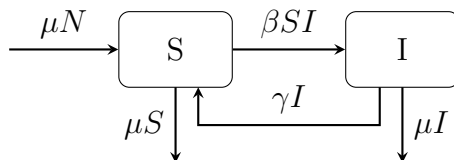
3.2.2 Model SIS z intenziteto kontaktov βN

Privzemimo sedaj, da je število kontaktov, ki jih ima vsak posameznik na časovno enoto premo sorazmerno z velikostjo populacije, cN , ter da vsak kontakt med kužnim in dovzetnim vodi do prenosa okužbe z verjetnostjo p . Enako kot prej bomo privzeli, da je stopnja umrljivosti vsakega posameznika enaka $\mu > 0$, stopnja rojstev v populaciji je enaka μN in stopnja ozdravitve kužnega posameznika enaka $\gamma > 0$. Vsi novorojeni posamezniki so dovzetni za okužbo. Če označimo $\beta = pc$, lahko dinamiko števila

dovzetnih in kužnih posameznikov opišemo s sistemom enačb

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta SI + \gamma I, & S(0) &= S_0, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0.\end{aligned}\quad (3.9)$$

Dinamiko izbranega modela lahko ponazorimo z diagramom na sliki 5.



Slika 5: Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIS z intenziteto kontaktov βN .

Osnovno reprodukcijsko razmerje

Denimo, da imamo ob začetku širjenja okužbe enega kužnega posameznika. Verjetnost, da je ta posameznik živ in še vedno kužen t časovnih enot po okužbi je enaka $e^{-(\gamma+\mu)t}$. V časovnem intervalu $(t, t + dt)$ ta posameznik pride v stik s $cNdt$ posamezniki. Ob začetku širjenja je verjetnost, da je kontakt okuženega dovzeten, enaka 1, vsak stik pa vodi do nove okužbe z verjetnostjo p . Osnovno reprodukcijsko razmerje je tedaj

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{\infty} \beta N e^{-(\gamma+\mu)t} dt = \frac{\beta N}{\gamma + \mu}. \quad (3.10)$$

Eksplisitna rešitev modela

Tudi pri tem SIS modelu lahko izpeljemo rešitev v eksplisitni obliki. Ker je velikost populacije konstantna, lahko zapišemo $I(t) = N - S(t)$ ter obravnavamo enačbo

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(N - I) - \gamma I - \mu I \quad (3.11)$$

z danim začetnim pogojem $I(0) = I_0$.

Enačba (3.11) je Bernoullijeva enačba, ki jo rešimo z uvedbo nove spremenljivke $y = I^{-1}$ oz. $I = y^{-1}$. Dano enačbo rešimo na enak način kot pri modelu SIS s konstantno intenziteto. Dobimo

$$I(t) = \begin{cases} \frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)}(e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}-1)+I_0^{-1}}, & \text{za } \mathcal{R}_0 \neq 1, \\ \frac{1}{\beta t + I_0^{-1}}, & \text{za } \mathcal{R}_0 = 1. \end{cases}$$

Asimptotična dinamika

Da bi ugotovili, kaj se dolgoročno dogaja s številom kužnih v populaciji, si pogledjmo

$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t)$. Ločimo tri primere:

(i) Če je $\mathcal{R}_0 = 1$, potem je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{\beta t + \frac{1}{I_0}} \right) = 0.$$

(ii) Če je $\mathcal{R}_0 < 1$, potem je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)}(e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} - 1) + \frac{1}{I_0}} \right) = 0.$$

(iii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, potem je

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}{\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)}(e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} - 1) + \frac{1}{I_0}} \right) = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}{e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t} \cdot \left(\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)} - \frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1) \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}} + \frac{1}{I_0 \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}} \right)} \right) = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)} - \frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1) \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}} + \frac{1}{I_0 \cdot e^{(\gamma+\mu)(\mathcal{R}_0-1)t}}} \right) = \\ &= \frac{1}{\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)} - 0 + 0} = \frac{1}{\frac{\mathcal{R}_0}{N(\mathcal{R}_0-1)}} = \frac{N(\mathcal{R}_0-1)}{\mathcal{R}_0} = N - \frac{N}{\mathcal{R}_0}. \end{aligned}$$

Iz zapisanega sledi:

(i) če osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1, t.j. če kužni posameznik ob začetku širjenja bolezni povzroči največ eno sekundarno okužbo, potem bo bolezen sčasoma zamrla;

(ii) če je $\mathcal{R}_0 > 1$, t.j. kužni posameznik ob začetku epidemije povzroči več kot eno novo okužbo, se bo bolezen širila. V limiti $t \rightarrow \infty$ je

(a) število kužnih posameznikov enako

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = N - \frac{N}{\mathcal{R}_0}$$

(b) in število dovzetnih posameznikov enako

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} (N - I(t)) = N - \lim_{t \rightarrow \infty} (I(t)) = N - \left(N - \frac{N}{\mathcal{R}_0} \right) = \frac{N}{\mathcal{R}_0}.$$

Po teh izračunih vidimo, da je nastanek epidemije odvisen od vrednosti \mathcal{R}_0 , ki je odvisen velikosti populacije N . Če želimo, da do epidemije ne pride, je potrebno vrednost osnovnega reprodukcijskega razmerja \mathcal{R}_0 znižati pod vrednost 1.

V prejšnjem razdelku smo pokazali, da za nastanek epidemije ni pomembno, ali se populacija obnavlja ali ne. V tem razdelku smo pokazali še, da se stanje ne spremeni niti ob drugačni intenziteti kontaktov, saj delež kužnih $i(t) = \frac{I(t)}{N}$ konvergira proti $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$, ko gre $t \rightarrow \infty$, tako kot pri modelu SIS s konstantno intenziteto kontaktov.

Za razliko od SIS modela s konstantno intenziteto kontaktov je osnovno reprodukcijsko razmerje pri modelu z intenziteto kontaktov βN odvisno od velikosti populacije. To pomeni da so epidemije v večjih populacijah bolj verjetne, medtem ko so majhne populacije lahko zaščitene ker v njih osnovno reprodukcijsko število enakega patogena ne preseže vrednosti 1.

3.3 SIR modeli

Modeli tipa SIR so primerni za modeliranje bolezni za katere velja:

- (i) posameznik je kužen takoj po okužbi,
- (ii) bolezen je ozdravljiva in po ozdravitvi posamezniki niso več dovzetni za preučevano bolezen (t.j. postanejo trajno imuni).

Primeri takih bolezni so ošpice, norice, vodene koze, rdečke itd.

V tem razdelku bomo natančno analizirali dva posebna primera SIR modelov. Kot v prejšnjem razdelku nas bo zanimalo, kakšno vlogo igrata demografija populacije gostitelja in kontaktni proces pri širjenju izbrane nalezljive bolezni.

3.3.1 Model SIR s konstantno intenziteto kontaktov

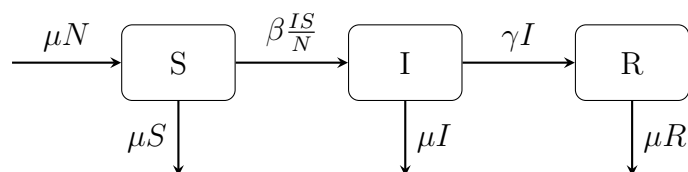
Naj $S(t)$ označuje število dovzetnih posameznikov v populaciji ob času t , $I(t)$ število kužnih posameznikov ob času t , $R(t)$ število ozdravljenih posameznikov ob času t , $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ pa naj označuje velikost celotne populacije gostiteljev ob času t . Da bi poenostavili analizo, bomo ponovno privzeli, da se velikost populacije gostiteljev ne spreminja, t.j. $N(t) = N =$ konstanta. Bolj natančno, privzeli bomo, da je stopnja umrljivosti dovzetnih, kužnih in ozdravljenih posameznikov enaka $\mu > 0$ (bolezen torej ne prinaša dodatne smrtnosti) ter da je stopnja rojstev v populaciji enaka μN . Vsi novorojeni posamezniki so dovzetni za okužbo.

Privzemimo najprej, da je število kontaktov vsakega posameznika na časovno enoto enako c , vsak kontakt kužnega z dovzetnim pa pripelje do okužbe s konstantno verjetnostjo $p \in (0, 1]$. Naj bo stopnja ozdravitve kužnega posameznika enaka $\gamma > 0$.

Če označimo $\beta = pc$, potem lahko pri danih predpostavkah zapišemo SIR model z naslednjim sistemom treh diferencialnih enačb [5]

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta \frac{IS}{N}, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{IS}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0.\end{aligned}\tag{3.12}$$

Pri tem so S_0 , I_0 in R_0 velikosti populacij dovzetnih, kužnih in ozdravljenih posameznikov ob začetku spremljanja dinamike. Dinamiko izbranega modela lahko ponazorimo z diagramom na sliki 6.



Slika 6: Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIR s konstantno intenziteto kontaktov.

Osnovno reprodukcijsko število

Denimo, da je ob začetku širjenja okužbe okužen le en posameznik. Verjetnost, da je ta posameznik živ in še vedno kužen t časovnih enot po okužbi je enaka $e^{-(\gamma+\mu)t}$. V časovnem intervalu $(t, t+dt)$ ta posameznik pride v stik s cdt posamezniki. Ob začetku širjenja je verjetnost, da je kontakt okuženega dovzeten enaka 1, vsak stik pa vodi do nove okužbe z verjetnostjo p . Osnovno reprodukcijsko razmerje je tedaj

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty \beta e^{-(\gamma+\mu)t} dt = \frac{\beta}{\gamma + \mu}.\tag{3.13}$$

Analiza modela

V primeru izbranega modela SIR rešitve sistema ne znamo zapisati v zaključeni obliki, zato se bomo dinamiko sistema skušali razumeti z analizo ravnovesnih stanj.

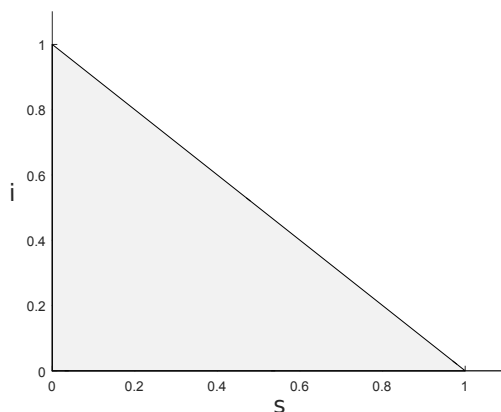
Ker za vsak $t \in \mathbb{R}$ velja $S(t) + I(t) + R(t) = N$ in v prvih dveh enačbah (3.12) spremenljivka R sploh ne nastopa, lahko obravnavamo le dinamiko števila dovzetnih (t) in kužnih $I(t)$ skozi čas. Uvedimo novi spremenljivki

$$\begin{aligned}s(t) &= \frac{S(t)}{N}, \\ i(t) &= \frac{I(t)}{N},\end{aligned}$$

ki predstavljata deleža dovzetnih in kužnih v celotni populaciji. Ker biološko smiselne vrednosti spremenljivk S in I ležijo v intervalu $[0, N]$, množica

$$T = \{(s, i) : s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$$

predstavlja množico biološko smiselnih vektorjev $(s(t), i(t))$. Množica T je predstavljena na sliki 7.



Slika 7: Območje $T = \{(s, i) \mid s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$.

Deleža dovzetnih in kužnih se s časom spreminjata glede na enačbi

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \mu - \mu s - \beta i s, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ \frac{di}{dt} &= \beta i s - (\gamma + \mu) i, & i(0) &= i_0 \geq 0. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Pokažimo, da za množico T in sistem (3.14) velja: če je $(s_0, i_0) \in T$, potem za poljuben $t \geq 0$ velja $(s(t), i(t)) \in T$. Rečemo, da je množica T *pozitivno invariantna* za sistem (3.14).

Trditev 3.3. *Množica $T = \{(s, i) : s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$ je pozitivno invariantna za sistem (3.14).*

Dokaz. Preveriti želimo, ali na robu območja T vektor $(\frac{ds}{dt}, \frac{di}{dt})$ kaže v notranjost množice T . To bomo pokazali tako, da bomo izračunali skalarni produkt vektorja $(\frac{ds}{dt}(s, i), \frac{di}{dt}(s, i))$ in normale premice, na kateri leži rob območja T . Pri tem vzamemo normalo, ki kaže iz območja T . To namreč pomeni, da je kot med normalo in $(\frac{ds}{dt}(s, i), \frac{di}{dt}(s, i))$ top ali pravi kot in zato vektor $(\frac{ds}{dt}(s, i), \frac{di}{dt}(s, i))$ ostane v območju T .

(i) Na množici $\{(s, i) : s \in [0, 1], i = 0\}$ je

$$\left(\frac{ds}{dt}(s, i), \frac{di}{dt}(s, i) \right) \cdot (0, -1) = (\mu - \mu s, 0) \cdot (0, -1) = 0.$$

(ii) Na množici $\{(s, i) : s + i = 1\}$ dobimo

$$\begin{aligned} \left(\frac{ds}{dt}(s, i), \frac{di}{dt}(s, i) \right) \cdot (1, 1) &= (\mu - \mu s - \beta i s, \beta i s - (\gamma + \mu)i) \cdot (1, 1) = \\ &= \mu - \mu(1 - i) - (\gamma + \mu)i = -\gamma i < 0. \end{aligned}$$

(iii) Na množici $\{(s, i) : s = 0, i \in [0, 1]\}$ dobimo

$$\left(\frac{ds}{dt}(s, i), \frac{di}{dt}(s, i) \right) \cdot (-1, 0) = (0, -(\gamma + \mu)i) \cdot (-1, 0) = 0.$$

Pokazali smo, da na vseh treh robnih daljicah območja T , vektor $(\frac{ds}{dt}, \frac{di}{dt})$ kaže v notranjost množice T , torej je množica T invariantna za sistem (3.14). \square

Izračunajmo sedaj ravnovesne točke sistema (3.14). Ravnovesna stanja so rešitve sistema

$$\begin{aligned} \mu - \mu s - \beta i s &= 0, \\ i(\beta s - (\gamma + \mu)) &= 0. \end{aligned} \tag{3.15}$$

Ločimo dva primera:

- (i) Če je $i = 0$, sledi $s = 1$. Prva ravnovesna točka $(1, 0)$ je torej ravnovesna točka, pri kateri bolezen v populaciji ni prisotna.
- (ii) Če $i \neq 0$, sledi $\beta s - \gamma - \mu = 0$, oziroma

$$s = \frac{\gamma + \mu}{\beta} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Iz prve enačbe sistema (3.15) sledi

$$i = \mu \frac{\beta - \gamma - \mu}{\beta(\gamma + \mu)} = \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1).$$

Dobili smo torej dve ravnovesni točki, ki ju lahko zapišemo tudi takole:

$$E_1 = (1, 0) \quad \text{in} \quad E_2 = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \right).$$

Pri analizi stabilnosti ravnovesnih točk si bomo pomagali z naslednjo lemo.

Lema 3.4. *Naj bo $x_0 \in [0, 1]$ in naj bo $f : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$ podana s predpisom $f(x) = x - x_0 - x_0 \log \frac{x}{x_0}$. Potem je $f(x) > 0$ za $x \in [0, 1] \setminus \{x_0\}$.*

Dokaz. Za dano funkcijo f velja

$$f'(x) = 1 - x_0 \frac{x_0}{x} \cdot \frac{1}{x_0} = 1 - \frac{x_0}{x}.$$

Torej je $f'(x) < 0$ za $x < x_0$ in $f'(x) > 0$ za $x > x_0$. Ker je $f(x_0) = 0$ sledi, da je $f(x) > 0$ za $x \in [0, 1] \setminus \{x_0\}$. \square

Sedaj lahko pokažemo naslednji

Izrek 3.5. Naj bo $(s(t), i(t))$ rešitev sistema (3.14) z začetnim pogojem $(s(0), i(0)) = (s_0, i_0) \in T$ kjer je

$$T = \{(s, i) : s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}.$$

Tedaj velja:

(i) če je $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ali $i_0 = 0$, je E_1 asimptotično stabilna točka na T .

(ii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, je E_2 asimptotično stabilna točka na $T \setminus \{0\} \times [0, 1]$.

Dokaz. Dokaza se bomo lotili z Ljapunovo direktno metodo.

(i) Denimo, da je $i_0 = 0$. Ker je $\frac{di}{dt} = 0$ za $(s, i) \in [0, 1] \times \{0\}$, rešitev $(s(t), i(t))$ v ravnini (s, i) leži na daljici $[0, 1] \times \{0\}$. Ker je $\frac{ds}{dt} = \mu(1 - s) > 0$ za $s \in [0, 1)$, se rešitev približuje ravnovesni točki E_1 . Torej je E_1 asimptotično stabilna točka na $[0, 1] \times \{0\}$.

Naj bo $\Omega = T \setminus [0, 1] \times \{0\}$. Definirajmo $V(s, i) = i$. Imamo $V(E_1) = 0$ in $V(s, i) > 0$ za $(s, i) \in \Omega$. Velja še

$$V' = \frac{di}{dt} = \beta i s - (\gamma + \mu)i = \beta i \left(s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right).$$

Za $\mathcal{R}_0 \leq 1$ je $V' < 0$ na $\Omega \setminus E_1$, kar pomeni, da je E_1 na Ω asimptotično stabilna ravnovesna točka. Ker smo pokazali, da je E_1 asimptotično stabilna tudi na $[0, 1] \times \{0\}$, je E_1 asimptotično stabilna na T .

(ii) Naj bo sedaj $\mathcal{R}_0 > 1$ in $E_2 = (s_2, i_2)$, torej

$$s_2 = \frac{\gamma + \mu}{\beta}, \quad i_2 = \frac{\mu(\beta - \gamma - \mu)}{\beta(\gamma + \mu)}.$$

Definirajmo

$$V(s, i) = s - s_2 - s_2 \log \frac{s}{s_2} + i - i_2 - i_2 \log \frac{i}{i_2}.$$

Ker je $V(E_2) = 0$ in ker po lemi 3.4 sledi, da je $V(s, i) > 0$ na $T \setminus \{E_2\}$, je V

kandidat za funkcijo Ljapunova. Računamo

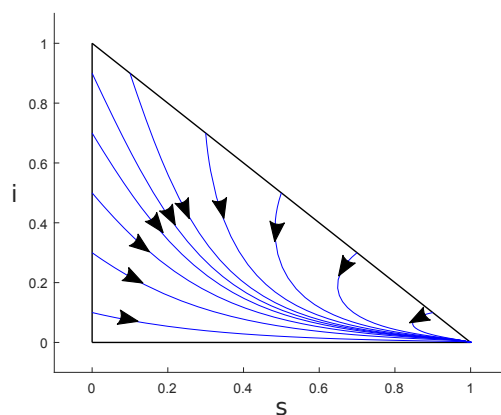
$$\begin{aligned}
& V'(s(t), i(t)) \\
&= \frac{\partial V}{\partial s} \frac{ds}{dt} + \frac{\partial V}{\partial i} \frac{di}{dt} = \left(1 - \frac{s_2}{s}\right) (\mu - \mu s - \beta i s) + \left(1 - \frac{i_2}{i}\right) (\beta i s - (\gamma + \mu) i) \\
&= \mu - \mu s - \beta i s - \frac{s_2 \mu}{s} + \mu s_2 + \beta s_2 i + \beta i s - (\gamma + \mu) i - i_2 \beta s + i_2 (\gamma + \mu) \\
&= \mu - \mu s - \frac{\mu s_2}{s} + \mu s_2 - \frac{\mu(\beta - \gamma - \mu)s}{\gamma + \mu} + \frac{\mu(\beta - \gamma - \mu)}{\beta} \\
&= \mu - \mu s - \frac{\mu s_2}{s} + \mu s_2 - \frac{\mu \beta}{\gamma + \mu} + \mu s + \mu - \frac{\mu(\gamma + \mu)}{\beta} \\
&= \mu \left(2 - \frac{s_2}{s} + s_2 - \frac{\beta}{\gamma + \mu} - \frac{\gamma + \mu}{\beta}\right) = \mu \left(2 - \frac{\gamma + \mu}{\beta s} - \frac{\beta}{\gamma + \mu} - \frac{\gamma + \mu}{\beta}\right) \\
&= \mu \left(2 - \frac{\beta^2 s^2 + (\gamma + \mu)^2}{\beta s(\gamma + \mu)}\right) = \mu \left(\frac{2\beta s(\gamma + \mu) - \beta^2 s^2 - (\gamma + \mu)^2}{\beta s(\gamma + \mu)}\right) \\
&= -\mu \left(\frac{(\beta s - \gamma - \mu)^2}{\beta s(\gamma + \mu)}\right) = -\mu \beta^2 \frac{(s - s_2)^2}{\beta s(\gamma + \mu)}
\end{aligned}$$

Ker je $V' < 0$ na $T \setminus \{E_2 \cup \{0\}\} \times [0, 1]$, je E_2 asimptotsko stabilna na $T \setminus \{0\} \times [0, 1]$.

□

Analiza stabilnosti ravnovesnih točk je torej pokazala:

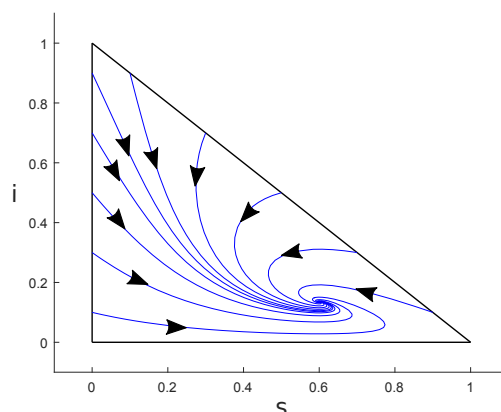
- (i) če osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1, potem je ravnovesno stanje brez bolezni, E_1 , globalno asimptotsko stabilno. Bolezen bo sčasoma zamrla, t.j. vrednost $(s(t), i(t))$ konvergira k $(1, 0)$. To situacijo prikazuje slika 8.



Slika 8: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.14), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}$, $\gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$.

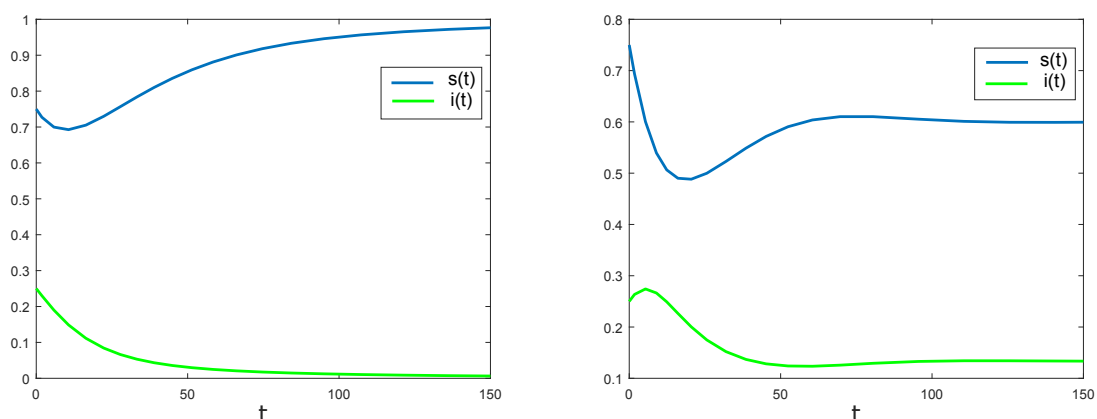
- (ii) Če pa je osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 večje od 1 (torej če okužen posameznik ob začetku širjenja bolezni v povprečju povzroči več kot eno novo okužbo), potem

je ravnovesno stanje E_2 globalno asimptotsko stabilno. V populaciji bo prišlo do epidemije in vrednost $(s(t), i(t))$ konvergira proti $\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu}{\beta}(\mathcal{R}_0 - 1)\right)$. Ta scenarij prikazuje slika 9. Delež dovzetnih posameznikov konvergira k vrednosti $\frac{1}{\mathcal{R}_0}$, ki se zmanjšuje z naraščanjem \mathcal{R}_0 . Bolj kot je nalezljiva bolezen, manjši je torej delež dovzetnih posameznikov v populaciji, ko se stanje ustali.



Slika 9: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.14), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}$, $\gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$.

Deleža dovzetnih in kužnih posameznikov se s časom spreminjata glede na vrednost \mathcal{R}_0 . Na sliki 10, levo, je predstavljena dinamika v primeru $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Vidimo, da se delež dovzetnih približuje 1. Na sliki 10, desno, je $\mathcal{R}_0 > 1$ in v tem primeru se stanje ustali na neki endemični ravni.



Slika 10: Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni so parametri $\beta = \frac{1}{7}$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\mu = \frac{1}{20}$, na desni pa $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{4}$, $\gamma = \frac{1}{10}$ in $\mu = \frac{1}{20}$.

Demografija

Poglejmo, kakšno vlogo pri širjenju nalezljive bolezni igra demografija. Denimo, da se populacija ne obnavlja, torej da je $\mu = 0$. Tedaj se deleža dovzetnih in kužnih s časom spreminjata glede na enačbi

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta is, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ \frac{di}{dt} &= \beta is - \gamma i, & i(0) &= i_0 \geq 0.\end{aligned}\tag{3.16}$$

Ravnovesne točke modela (3.16) dobimo kot rešitve sistema

$$\begin{aligned}-\beta is &= 0, \\ i(\beta s - \gamma) &= 0.\end{aligned}\tag{3.17}$$

Ločimo dva primera:

- (i) Če je $i = 0$, je s poljuben. To pomeni, da je ravnovesna vsaka točka $(\bar{s}, 0)$, kjer je $\bar{s} \in [0, 1]$.
- (ii) Če je $i \neq 0$, sledi $\beta s - \gamma i = 0$, oziroma

$$s = \frac{\gamma}{\beta}.$$

Iz prve enačbe sistema (3.17) sledi

$$i\gamma = 0.$$

Ker po predpostavki velja, da je $\gamma > 0$, sledi $i = 0$, kar pa je protislovje.

V tem primeru imamo torej neskončno mnogo ravnovesnih točk. Pokažimo, da se za poljubno biološko smiselno začetno stanje (s_0, i_0) rešitve $(s(t), i(t))$ sistema (3.17) približujejo eni od teh ravnovesnih točk. Videli bomo, da asimptotsko stanje sistema lahko izračunamo, če le poznamo začetno stanje sistema.

Izračunajmo $\frac{di}{ds}$ z uporabo (3.16). Dobimo

$$\frac{di}{ds} = -1 + \frac{\gamma}{\beta s} = -1 + \frac{1}{\mathcal{R}_0 s},$$

kjer je sedaj $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma}$. Sledi

$$di = -ds + \frac{1}{\mathcal{R}_0 s} ds.\tag{3.18}$$

Z integracijo dobimo

$$i = -s + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s + C,$$

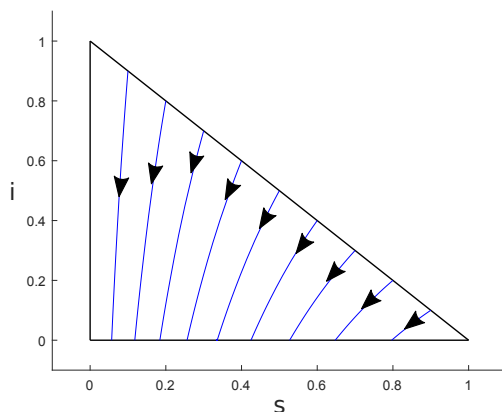
kjer je C neka konstanta. Izračunamo jo z upoštevanjem začetnih pogojev $i(0) = i_0$ in $s(0) = s_0$. Dobimo

$$C = i_0 + s_0 - \frac{\ln s_0}{\mathcal{R}_0}.$$

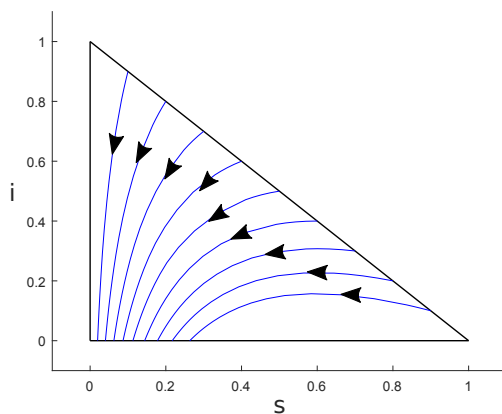
Sledi

$$i + s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s = i_0 + s_0 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s_0. \quad (3.19)$$

Z (3.19) smo dobili množico rešitvenih krivulj sistema (3.16). Primeri rešitvenih krivulj za $\mathcal{R}_0 \leq 1$ so prikazani na sliki 11, slika 12 pa poda rešitvene krivulje za primer ko je $\mathcal{R}_0 > 1$.



Slika 11: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.16), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametra $\beta = \frac{1}{5}$ in $\gamma = \frac{1}{3}$.



Slika 12: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.16), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametra $\beta = \frac{1}{3}$ in $\gamma = \frac{1}{5}$.

Poglejmo si sedaj bolj natančno nekaj lastnosti rešitvenih krivulj sistema (3.16). Velja naslednji

Izrek 3.6. Naj bo $(s(t), i(t))$ rešitev sistema (3.16) na območju $T = \{(s, i) : s \geq 0, i \geq 0, s + i \leq 1\}$. Potem velja:

(i) funkcija $s(t)$ je padajoča in $\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = s_\infty$, kjer je s_∞ rešitev enačbe

$$i_0 + s_0 - s_\infty + \frac{\ln\left(\frac{s_\infty}{s_0}\right)}{\mathcal{R}_0} = 0, \quad (3.20)$$

ki leži na intervalu $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$.

(ii) Če je $\mathcal{R}_0 s_0 \leq 1$, je $i(t)$ padajoča funkcija in $\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 0$.

(iii) Če je $\mathcal{R}_0 s_0 > 1$, funkcija $i(t)$ najprej narašča do vrednosti

$$i_{max} = i_0 + s_0 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} - \frac{\ln(\mathcal{R}_0 s_0)}{\mathcal{R}_0},$$

nato pa pada proti 0, ko gre $t \rightarrow \infty$.

Preden dokažemo izrek, dokažimo še spodnjo lemo.

Lema 3.7. Naj bo $f(x) = i_0 + s_0 - x + \frac{\ln\left(\frac{x}{s_0}\right)}{\mathcal{R}_0}$ funkcija, kjer konstante i_0, s_0, \mathcal{R}_0 pomenijo enako kot prej. Funkcija f ima na intervalu $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$ natanko eno ničlo.

Dokaz. Za dano funkcijo f je $f'(x) = -1 + \frac{1}{\mathcal{R}_0 x}$. To pomeni, da f na intervalu $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$ narašča, na intervalu $(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \infty)$ pada, pri $x = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ pa ima ekstrem.

(i) Če je $s_0 \leq \frac{1}{\mathcal{R}_0}$, natanko ena ničla leži na $(0, s_0)$, saj je f na tem intervalu naraščajoča in velja $\lim_{x \rightarrow 0} f(x) = -\infty$ ter $f(s_0) = i_0 + \frac{1}{\mathcal{R}_0} > 0$. Ker je f na $[s_0, \frac{1}{\mathcal{R}_0}]$ še vedno naraščajoča in $f(s_0) > 0$, preostale ničle ležijo na $(-\infty, 0) \cup (\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \infty)$.

(ii) Naj bo $s_0 > \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Ker je f na intervalu $(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, s_0)$ padajoča in ker je $f(s_0) > 0$, je tudi $f(\frac{1}{\mathcal{R}_0}) > 0$. To pomeni, da na intervalu $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$ leži natanko ena ničla f , saj je tu f naraščajoča in velja $\lim_{x \rightarrow 0} f(x) = -\infty$ ter $f(\frac{1}{\mathcal{R}_0}) > 0$. Ker je f na intervalu $[\frac{1}{\mathcal{R}_0}, s_0]$ strogo pozitivna, preostale ničle ležijo na $(-\infty, 0) \cup (s_0, \infty)$.

Torej, f ima na $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$ natanko eno ničlo. □

Sedaj lahko dokažemo izrek 3.6.

Dokaz.

(i) Spomnimo se, da je $\frac{ds}{dt} = -\beta i s$. Ker je sistem (3.16) pozitivno invarianten na T , lahko sklepamo, da je $\frac{ds}{dt} \leq 0$, saj so β, i, s pozitivni. To pomeni, da je funkcija s padajoča, kar se ujema z našo intuicijo, saj smo predpostavili, da ozdravljeni posamezniki niso več dovzetni, ampak so imuni na bolezen. Limitno vrednost s_∞ bomo izračunali v tretji točki, ko dokažemo, da je $\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 0$.

(ii) Ker je $\frac{di}{dt} = \beta is - \gamma i = i(\beta s - \gamma)$, predznak vrednosti $\frac{di}{dt}$ določa izraz $\beta s - \gamma$. Velja

$$\beta s - \gamma \leq 0 \iff \frac{\beta}{\gamma} s \leq 1 \iff \mathcal{R}_0 s \leq 1.$$

Predpostavimo, da je s_0 tak, da je $s_0 \leq \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Ker je $s(t)$ padajoča funkcija, je tudi $s(t) \leq \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ za vsak $t > 0$. Od tod sledi, da je $\frac{di}{dt} < 0$ za $t > 0$, kar pomeni, da je funkcija $i(t)$ strogo padajoča na intervalu $[0, \infty)$. Sledi

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

(iii) Naj bo s_0 tak, da je $s_0 > \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Ker je s padajoča funkcija, obstaja $t_1 > 0$, da je $s(t_1) = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Potem je funkcija i na intervalu $(0, t_1)$ naraščajoča, saj je $\beta s(t) - \gamma > 0$ na $(0, t_1)$. Na intervalu (t_1, ∞) pa je i padajoča, saj je $\beta s(t) - \gamma < 0$. Pri t_1 torej funkcija i doseže maksimum. Izračunamo ga tako, da v enačbo (3.19) vstavimo $t = t_1$ in upoštevamo, da je $s(t_1) = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Dobimo

$$i_{max} = i(t_1) = i_0 + s_0 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} - \frac{\ln(\mathcal{R}_0 s_0)}{\mathcal{R}_0}.$$

Enako kot v prejšnji toči velja $i_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 0$. Izračunajmo še s_∞ iz prve točke izreka. Iz (3.19) sledi

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left(i + s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s \right) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(i_0 + s_0 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s_0 \right).$$

Od tod dobimo enačbo

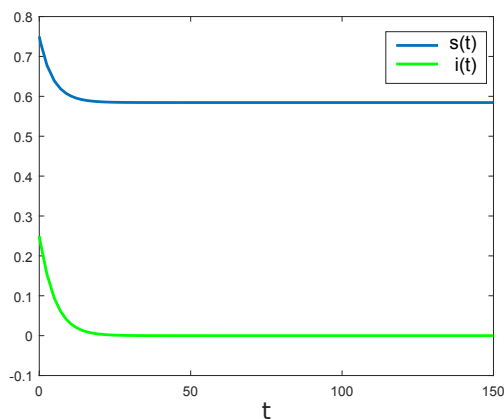
$$i_0 + s_0 - s_\infty + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln \left(\frac{s_\infty}{s_0} \right) = 0.$$

Torej je s_∞ ničla funkcije f iz leme 3.7. Ker je s padajoča, s_∞ leži na intervalu $[0, s_0]$. Po lemi 3.7 je torej s_∞ ničla funkcije f , ki leži na $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$.

□

Iz zapisanega sledi:

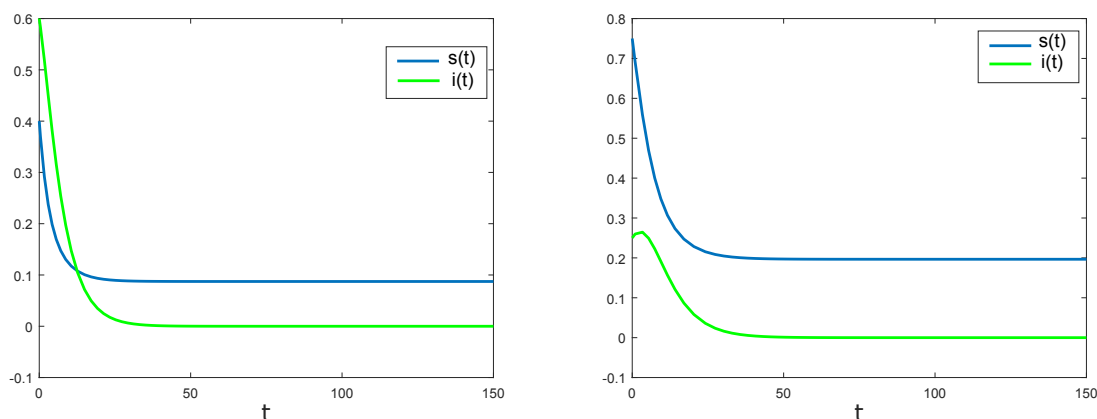
- (i) če je $\mathcal{R}_0 \leq 1$, t.j. če kužni posameznik ob začetku širjenja bolezni povzroči največ eno sekundarno okužbo, potem je pogoj $s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1$ izpolnjen za vsak $s_0 \in [0, 1]$. Če je (s, i) rešitev sistema (3.16), sta funkciji s in i padajoči, torej delež kužnih in dovzetnih posameznikov pada (slika 13).



Slika 13: Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$. Velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametra $\beta = \frac{1}{5}$ in $\gamma = \frac{1}{3}$.

- (ii) Naj bo osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 večje od 1 in naj bo (s, i) rešitev sistema (3.16) pri začetnem pogoju (s_0, i_0) . Velja:
- če je $s_0 \mathcal{R}_0 > 1$, potem delež okuženih v populaciji najprej narašča do neke maksimalne vrednosti in nato upada proti 0. Delež dovzetnih v populaciji ves čas upada (slika 14, desno).
 - Če je $s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1$, potem deleža dovzetnih in kužnih v populaciji ves čas pada (slika 14 levo). Delež kužnih pada proti 0, delež dovzetnih ob koncu epidemije s_∞ pa je podan z (3.20). Število s_∞ poda delež dovzetnih posameznikov, ki so se epidemiji izognili.

V vseh primerih torej bolezen zamre.



Slika 14: Grafa funkcij $i(t)$ in $s(t)$, če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na slikah je primer za parametre $\beta = \frac{1}{3}, \gamma = \frac{1}{5}$. Na desni sliki je začetni pogoj $(s_0, i_0) = (0.75, 0.25)$, torej $(s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1)$, na levi pa $(s_0, i_0) = (0.4, 0.6)$, torej $(s_0 \mathcal{R}_0 > 1)$.

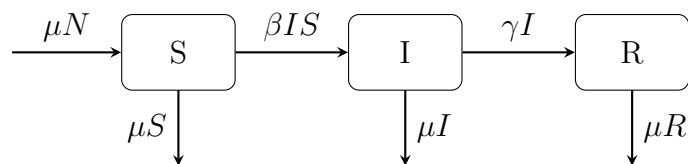
Zaključimo lahko, da je v primeru izbranega modela SIR z vidika nalezljive bolezni zelo pomembno, ali se populacija obnavlja ali ne. V primeru, da upoštevamo demografijo, velja, da do epidemije pride, kadar kužni posameznik ob začetku epidemije povzroči več kot eno novo okužbo. V modelu, kjer se populacija ne obnavlja, pa smo ugotovili, da bolezen zamre ne glede na to, koliko okužb povzroči okužen posameznik na začetku epidemije.

3.3.2 Model SIR z intenziteto kontaktov βN

Privzemimo sedaj, da je število kontaktov, ki jih ima vsak posameznik na časovno enoto sorazmerno z velikostjo populacije, cN , ter da vsak kontakt med kužnim in dovzetnim vodi do prenosa okužbe z verjetnostjo p . Parametra γ in μ imata enak pomen, kot v prejšnjem razdelku. Če označimo $\beta = pc$, lahko dinamiko števila dovzetnih in okuženih posameznikov opišemo s sistemom enačb

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta IS, & S(0) &= S_0, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0. \end{aligned} \tag{3.21}$$

Dinamiko izbranega modela ponazorimo z diagramom na sliki 15.



Slika 15: Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SIR z intenziteto kontaktov βN .

Osnovno reprodukcijsko razmerje

Denimo, da imamo ob začetku širjenja okužbe enega okuženega posameznika. Verjetnost, da je ta posameznik živ in še vedno kužen t časovnih enot po okužbi je enaka $e^{-(\gamma+\mu)t}$. V časovnem intervalu $(t, t + dt)$ ta posameznik pride v stik s $cNdt$ posamezniki. Ob začetku širjenja je verjetnost, da je kontakt okuženega dovzeten enaka 1, vsak stik pa vodi do nove okužbe z verjetnostjo p . Osnovno reprodukcijsko razmerje je tedaj

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{\infty} \beta N e^{-(\gamma+\mu)t} dt = \frac{\beta N}{\gamma + \mu}. \quad (3.22)$$

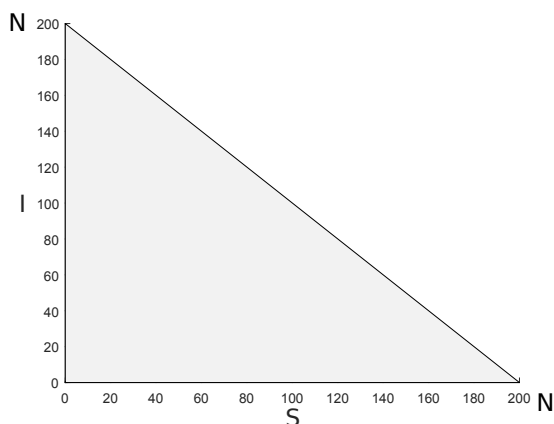
Analiza modela

Ker v prvih dveh enačbah sistema (3.21) ne nastopa spremenljivka R , lahko za analizo rešitev $(S(t), I(t))$ upoštevamo le prvi dve enačbi. Števili dovzetnih in kužnih posameznikov se s časom spreminjata glede na enačbi

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta IS, & S(0) &= S_0, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0. \end{aligned} \quad (3.23)$$

Na enak način kot prej dokažemo:

Trditev 3.8. *Množica $T = \{(S, I) \mid S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq N\}$ je pozitivno invariantna za sistem (3.23).*



Slika 16: Območje $T = \{(S, I) \mid S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq N\}$, $N = 200$.

Poiščimo sedaj ravnovesne točke sistema (3.23). Dobimo jih kot rešitve sistema

$$\begin{aligned}\mu N - \mu S - \beta IS &= 0, \\ I(\beta S - (\gamma + \mu)) &= 0.\end{aligned}\tag{3.24}$$

Ločimo dva primera :

- (i) če je $I = 0$, iz prve enačbe dobimo $S = N$, torej je $(N, 0)$ prva ravnovesna točka brez bolezni.
- (ii) Če je $I \neq 0$, velja $\beta S - \gamma - \mu = 0$. Od tod sledi, da je

$$S = \frac{\gamma + \mu}{\beta} = \frac{1}{\mathcal{R}_0 N}.$$

Sledi

$$I = \mu \frac{\beta N - \gamma - \mu}{\beta(\gamma + \mu)} = \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1).$$

Dobimo dve ravnovesni točki, in sicer

$$E_1 = (N, 0) \quad \text{in} \quad E_2 = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0 N}, \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \right).$$

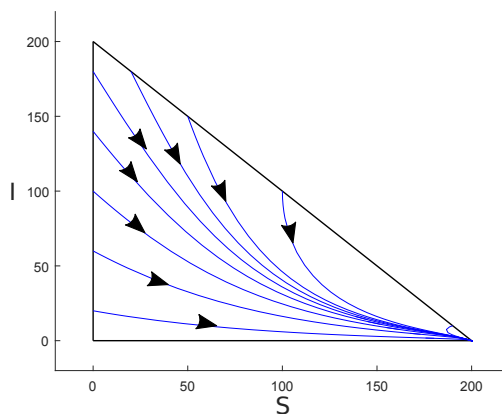
Na enak način kot v primeru prvega modela SIR lahko pokažemo naslednji

Izrek 3.9. *Naj bo $(S(t), I(t))$ rešitev sistema (3.23) v množici $T = \{(S, I) \mid S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq N\}$ z začetnim pogojem $(S(0), I(0)) = (S_0, I_0) \in T$. Velja:*

- (i) Če je $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ali $I_0 = 0$, je E_1 asimptotično stabilna točka na T .
- (ii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, je E_2 asimptotično stabilna točka na $T \setminus \{0\} \times [0, N]$.

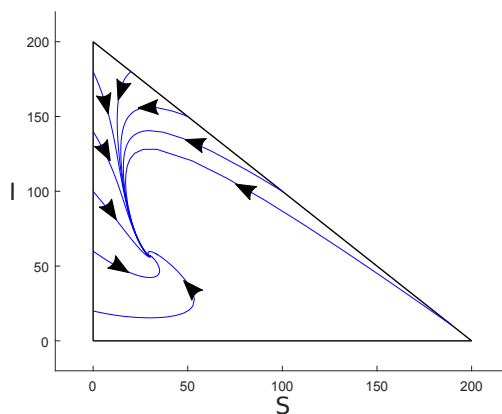
Zaključimo:

- (i) če osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1, t.j. če okuženi posameznik ob začetku širjenja bolezni povzroči največ eno sekundarno okužbo, bo bolezen sčasoma zamrla. Vrednosti $(S(t), I(t))$ konvergirajo k točki $(N, 0)$. Ta primer prikazuje slika 17.



Slika 17: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.23), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{500}$, $\gamma = \frac{1}{4}$, $\mu = \frac{1}{5}$ in $N = 200$.

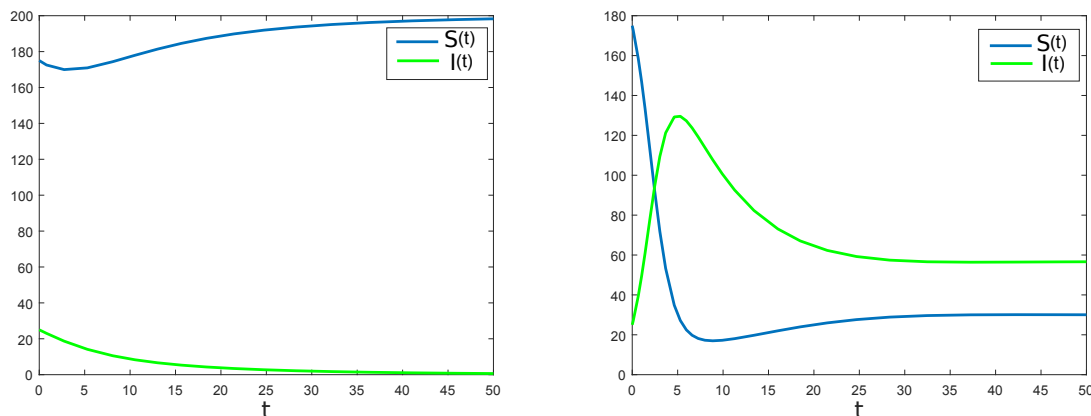
- (ii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, t.j. okuženi posameznik ob začetku širjenja bolezni povzroči več kot eno novo okužbo, pride do epidemije in vrednosti $(S(t), I(t))$ konvergirajo k točki $(\frac{1}{\mathcal{R}_0 N}, \frac{\mu}{\beta}(\mathcal{R}_0 - 1))$. To lahko vidimo na sliki 18.



Slika 18: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.23), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{200}$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\mu = \frac{1}{20}$ in $N = 200$.

Poglejmo še primer spreminjanja deležev kužnih in dovzetnih skozi čas. Na sliki 19, levo, je predstavljena dinamika, kadar je $\mathcal{R}_0 < 1$. Vidimo, da se delež dovzetnih

približuje 1, delež kužnih pa gre proti 0. Na sliki 19, desno, je $\mathcal{R}_0 > 1$ in v tem primeru pride do endemične situacije v kateri je limitna vrednost deleža kužnih od nič različna.



Slika 19: Grafa funkcij $I(t)$ in $S(t)$ za začetni pogoj $(S_0, I_0) = (175, 25)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni parametri so $\beta = \frac{1}{500}$, $\gamma = \frac{1}{4}$, $\mu = \frac{1}{5}$ in $N = 200$, na desni pa velja $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{200}$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\mu = \frac{1}{20}$ in $N = 200$.

Videli smo, da pri modelu SIR s konstantno intenziteto kontaktov velikost populacije ne vpliva na število sekundarnih okužb, ki jih v celotnem obdobju povzroči en kužen posameznik. V modelu SIR z intenziteto kontaktov βN je osnovno reprodukcijsko razmerje premo sorazmerno z velikostjo populacije, torej večje kot je število posameznikov v populaciji, bolj je obravnavana bolezen nalezljiva in lažje pride do epidemije. Kontaktni proces torej pomembno vpliva na širjenje bolezni.

Ne glede na kontaktni proces pa pomembno vlogo pri dinamiki igra tudi demografija. V kontekstu modela SIR s konstantno intenziteto kontaktov smo pokazali, da bolezen zamre vedno (t.j. ne glede na vrednost \mathcal{R}_0), kadar se populacija ne obnavlja. Do enakega zaključka lahko v primeru $\mu = 0$ pridemo tudi v kontekstu modela SIR z intenziteto kontaktov βN . Za razliko od SIS modelov, kjer so z vidika nalezljive bolezni ozdravljeni posamezniki enaki dovzetnim, pa v kontekstu predstavljenih SIR modelov ozdravljeni posamezniki predstavljajo izrabljen vir, ki patogenim organizmom ni več na voljo. Ko je ta vir dovolj izčrpan, epidemija usahne.

3.4 SEIR modeli

Modeli tipa SEIR so nadgradnje modelov SIR, pri katerih upoštevamo tudi dobo izpostavljenosti, t.j. čas, ko je posameznik izpostavljen okužbi, ni pa še nalezljiv. Npr., če pride do okužbe z zelo majhnim številom patogenih enot (npr. bakterijskih celic ali virusov), se bolezen v telesu gostitelja nekaj časa razvija, preden gostitelj postane

kužen in je sposoben okužbo prenašati naprej. Zato gostitelja ne moremo opredeliti kot dovzetnega, kužnega ali ozdravljenega, ampak je v razredu izpostavljenih posameznikov.

Modele tipa SEIR uporabljamo za modeliranje bolezni pri katerih velja:

- (i) posameznik ni kužen takoj po okužbi (pride v stik z okužbo, ni pa še kužen),
- (ii) bolezen je ozdravljiva in po ozdravitvi posamezniki niso več dovzetni za preučevano okužbo (ozdravitev daje posameznikom trajno imuniteto).

V nadaljevanju bomo spoznali dva primera modelov SEIR, znova pa nas bo zanimala vloga demografije populacije gostitelja in kontaktnega procesa pri širjenju okužbe.

3.4.1 Model SEIR s konstantno intenziteto kontaktov

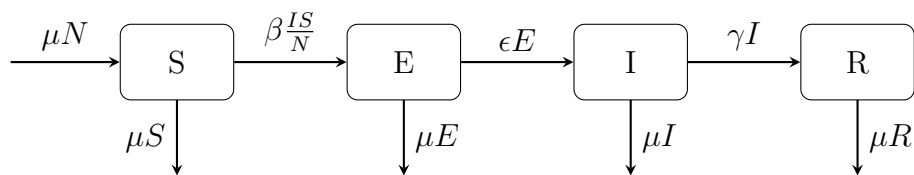
Naj $S(t)$ označuje število dovzetnih posameznikov v populaciji ob času t , $E(t)$ število izpostavljenih posameznikov ob času t , $I(t)$ število kužnih posameznikov ob času t , $R(t)$ število ozdravljenih posameznikov ob času t , $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ pa naj označuje velikost celotne populacije gostiteljev ob času t . Zaradi enostavnejše analize bomo ponovno privzeli, da se velikost populacije gostiteljev ne spreminja, t.j. $N(t) = N = \text{konstanta}$. Natančneje, ponovno bomo privzeli, da je stopnja umrljivosti vsakega posameznika enaka $\mu > 0$ ter da je stopnja rojstev v populaciji enaka μN . Vsi novorojeni posamezniki so dovzetni za okužbo.

Privzeli bomo, da je število kontaktov vsakega posameznika na časovno enoto enako c , vsak kontakt kužnega z dovzetnim pa pripelje do okužbe s konstantno verjetnostjo $p \in (0, 1]$. Po okužbi posameznik vstopi v razred izpostavljenih. Privzemimo, da je $\epsilon > 0$ stopnja prehoda v razred kužnih (čas izpostavljenosti okužbi je torej eksponentno porazdeljena slučajna spremenljivka s parametrom ϵ). Naj bo stopnja ozdravitve kužnega posameznika enaka $\gamma > 0$.

Če označimo $\beta = pc$, potem lahko pri danih predpostavkah SEIR model zapišemo z naslednjim sistemom štirih diferencialnih enačb [5]

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta \frac{IS}{N} - \mu S, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta \frac{IS}{N} - \epsilon E - \mu E, & E(0) &= E_0 \geq 0, \\
 \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0.
 \end{aligned}
 \tag{3.25}$$

Pri tem so S_0, E_0, I_0 in R_0 velikosti populacij dovzetnih, izpostavljenih, kužnih in ozdravljenih posameznikov ob začetku spremljanja dinamike. Dinamiko izbranega modela lahko ponazorimo z diagramom na sliki 20.



Slika 20: Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SEIR s konstantno intenziteto kontaktov.

Osnovno reprodukcijsko število

Denimo, da imamo ob začetku širjenja okužb enega okuženega posameznika. Ta posameznik je ob začetku okužbe izpostavljen okužbi in sekundarnih okužb še ne povzroča. Verjetnost, da posameznik preživi dobo izpostavljenosti in preide v razred kužnih je enaka $\frac{\epsilon}{\epsilon+\mu}$. V stanju kužnosti bo pričakovana življenska doba posameznika enaka $\frac{1}{\gamma+\mu}$, v tem času pa bo posameznik povzročil $\frac{\beta}{\gamma+\mu}$ novih okužb. Torej je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\epsilon}{(\gamma + \mu)(\mu + \epsilon)}. \quad (3.26)$$

Analiza modela

Tudi v tem primeru rešitve (3.25) ne znamo zapisati v zaključeni obliki, zato se bomo ponovno posvetili analizi ravnovesnih stanj. Ker je velikost populacije konstantna in ker v prvih treh enačbah sistema (3.25) spremenljivka R ne nastopa, se lahko osredotočimo le na dinamiko dovzetnih, izpostavljenih in kužnih. Uvedimo nove spremenljivke

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}, \quad e(t) = \frac{E(t)}{N}, \quad i(t) = \frac{I(t)}{N},$$

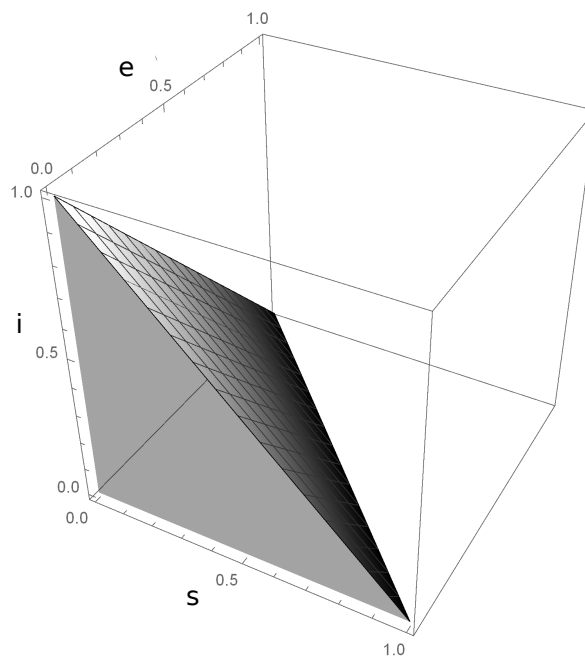
ki predstavljajo deleže dovzetnih, izpostavljenih in kužnih posameznikov v celotni populaciji. Deleži dovzetnih, izpostavljenih in kužnih posameznikov se s časom spreminjajo glede na enačbe

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \mu - \beta is - \mu s, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\ \frac{de}{dt} &= \beta is - \epsilon e - \mu e, & e(0) &= e_0 \geq 0, \\ \frac{di}{dt} &= \epsilon e - \gamma i - \mu i, & i(0) &= i_0 \geq 0. \end{aligned} \quad (3.27)$$

Množica $T = \{(s, e, i) \mid s \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, s + e + i \leq 1\}$ (prikazana na sliki 21) predstavlja množico biološko smiselnih stanj $(s(t), e(t), i(t))$.

Velja naslednja

Trditev 3.10. *Množica $T = \{(s, e, i) \mid s \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, s + e + i \leq 1\}$ je pozitivno invariantna za sistem (3.27).*

Slika 21: Območje $T = \{(s, e, i) \mid s \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, s + e + i \leq 1\}$.

Dokaz. Preverimo smer vektorjev $\left(\frac{ds}{dt}, \frac{de}{dt}, \frac{di}{dt}\right)$ na robu množice T . To naredimo tako, da vektor $\left(\frac{ds}{dt}, \frac{de}{dt}, \frac{di}{dt}\right)$ skalarno množimo z normalo robne ploskve, pri čemer vzamemo normalo, ki kaže v zunanost T . Analiziramo štiri primere:

(i) Na $\{(s, e, i) : s \in [0, 1], e \in [0, 1], i = 0\}$ dobimo

$$\begin{aligned} & \left(\frac{ds}{dt}(s, e, 0), \frac{de}{dt}(s, e, 0), \frac{di}{dt}(s, e, 0) \right) \cdot (0, 0, -1) = \\ & = (\mu - \mu s, -\epsilon e - \mu e, \epsilon e) \cdot (0, 0, -1) = -\epsilon e < 0, \end{aligned}$$

(ii) Na $\{(s, e, i) : s = 0, e \in [0, 1], i \in [0, 1]\}$ dobimo

$$\begin{aligned} & \left(\frac{ds}{dt}(0, e, i), \frac{de}{dt}(0, e, i), \frac{di}{dt}(0, e, i) \right) \cdot (-1, 0, 0) = \\ & = (\mu, -\epsilon e - \mu e, \epsilon e - \gamma i - \mu i) \cdot (-1, 0, 0) = -\mu < 0. \end{aligned}$$

(iii) Na $\{(s, e, i) : s \in [0, 1], e = 0, i \in [0, 1]\}$ dobimo

$$\begin{aligned} & \left(\frac{ds}{dt}(s, 0, i), \frac{de}{dt}(s, 0, i), \frac{di}{dt}(s, 0, i) \right) \cdot (0, -1, 0) = \\ & = (\mu - \beta i s - \mu s, \beta i s, -\gamma i - \mu i) \cdot (0, -1, 0) = -\beta i s \leq 0, \end{aligned}$$

(iv) Na $\{(s, e, i) : s + e + i = 1\}$ dobimo

$$\begin{aligned} & \left(\frac{ds}{dt}(s, e, i), \frac{de}{dt}(s, e, i), \frac{di}{dt}(s, e, i) \right) \cdot (1, 1, 1) = \\ & = (\mu - \beta i s - \mu s, \beta i s - \epsilon e - \mu e, \epsilon e - \gamma i - \mu i) \cdot (1, 1, 1) = -\gamma i \leq 0. \end{aligned}$$

Pokazali smo, da na vseh štirih robnih ploskvah območja T , vektor $(\frac{ds}{dt}, \frac{de}{dt}, \frac{di}{dt})$ kaže v notranjost množice T , torej je množica T pozitivno invariantna za sistem (3.27). \square

Poiščimo sedaj ravnovesne točke sistema (3.27). Dobimo jih kot rešitve sistema

$$\begin{aligned}\mu - \beta is - \mu s &= 0, \\ \beta is - \epsilon e - \mu e &= 0, \\ \epsilon e - \gamma i - \mu i &= 0.\end{aligned}\tag{3.28}$$

Iz tretje enačbe sistema dobimo

$$i = \frac{\epsilon e}{\gamma + \mu}$$

in iz druge enačbe potem sledi

$$e \left(\frac{\beta \epsilon s}{\gamma + \mu} - \epsilon - \mu \right) = 0.$$

Ločimo dva primera :

- (i) Če je $e = 0$, sledi $i = 0$ in $s = 1$. Prva ravnovesna točka

$$E_1 = (1, 0, 0)$$

je torej točka, ki opisuje stanje brez bolezní v populaciji.

- (ii) Če $e \neq 0$, sledi $\frac{\beta \epsilon s}{\gamma + \mu} - \epsilon - \mu = 0$, oz.

$$s = \frac{(\epsilon + \mu)(\gamma + \mu)}{\beta \epsilon} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Iz prve enačbe sistema (3.28) sledi

$$\mu - e(\epsilon + \mu) - \mu \frac{(\epsilon + \mu)(\gamma + \mu)}{\beta \epsilon} = 0.$$

Zato je

$$e = \frac{\mu}{\epsilon + \mu} - \mu \frac{\gamma + \mu}{\beta \epsilon} = \frac{\mu(\beta \epsilon - (\gamma + \mu)(\epsilon + \mu))}{\beta \epsilon(\epsilon + \mu)} = \frac{\mu(\gamma + \mu)}{\beta \epsilon} (\mathcal{R}_0 - 1).$$

Iz tretje enačbe sistema (3.28) potem sledi

$$i = \mu \frac{(\beta \epsilon - (\epsilon + \mu)(\gamma + \mu))}{\beta(\epsilon + \mu)(\gamma + \mu)} = \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1).$$

Dobili smo še drugo ravnovesno točko sistema (3.27)

$$E_2 = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu(\gamma + \mu)}{\beta \epsilon} (\mathcal{R}_0 - 1), \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \right).$$

Točka E_2 je biološko smiselna le v primeru, ko je $\mathcal{R}_0 > 1$.

Preverimo stabilnost ravnovesnih točk.

Izrek 3.11. *Naj bo $(s(t), e(t), i(t))$ rešitev sistema (3.27) z začetnim pogojem*

$$(s(0), e(0), i(0)) = (s_0, e_0, i_0) \in T.$$

Velja:

(i) *Če je $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ali $i_0 = e_0 = 0$, je E_1 asimptotično stabilna točka na množici T .*

(ii) *Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, je E_2 asimptotično stabilna točka na množici T .*

Dokaz. (i) Denimo, da je $i_0 = e_0 = 0$. Ker je $\frac{de}{dt}(s, e, i) = \frac{di}{dt}(s, e, i) = 0$ za $(s, e, i) \in [0, 1] \times \{0\} \times \{0\}$, rešitev $(s(t), e(t), i(t))$ v prostoru (s, e, i) leži na daljici $[0, 1] \times \{0\} \times \{0\}$. Ker je $\frac{ds}{dt}(s, 0, 0) = \mu(1 - s) > 0$ za $s \in [0, 1)$, se rešitev približuje ravnovesni točki E_1 . Torej je E_1 asimptotično stabilna točka na $[0, 1] \times \{0\} \times \{0\}$.

Naj bo $\Omega = T \setminus [0, 1] \times \{0\} \times \{0\}$. Definirajmo $V(s, e, i) = e + \frac{\epsilon + \mu}{\epsilon}i$. Ker je $V(E_1) = 0$ in $V(s, e, i) > 0$ na Ω , je V kandidat za funkcijo Ljapunova. Računamo

$$\frac{dV(s, e, i)}{dt} = \frac{de}{dt} + \frac{\epsilon + \mu}{\epsilon} \cdot \frac{di}{dt} = \beta i s - \frac{i(\gamma + \mu)(\epsilon + \mu)}{\epsilon} = \beta i \left(s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right).$$

Za $\mathcal{R}_0 \leq 1$ je $\frac{dV(s, e, i)}{dt} < 0$ na $\Omega \setminus E_1$, kar pomeni, da je E_1 na Ω asimptotično stabilna ravnovesna točka. Ker smo pokazali, da je E_1 asimptotično stabilna tudi na $[0, 1] \times \{0\} \times \{0\}$, je E_1 asimptotično stabilna na T .

(ii) Dokaz drugega dela izreka povzemamo po [1].

Naj bo sedaj $\mathcal{R}_0 > 1$ in $E_2 = (s_2, e_2, i_2)$, torej

$$s_2 = \frac{1}{\mathcal{R}_0}, e_2 = \frac{\mu(\gamma + \mu)}{\beta\epsilon}(\mathcal{R}_0 - 1), i_2 = \frac{\mu}{\beta}(\mathcal{R}_0 - 1).$$

Definirajmo

$$V(s, e, i) = s - s_2 - s_2 \ln \frac{s}{s_2} + e - e_2 - e_2 \ln \frac{e}{e_2} + \frac{\epsilon + \mu}{\epsilon} \left(i - i_2 - i_2 \ln \frac{i}{i_2} \right).$$

Ker je $V(E_2) = 0$ in ker po lemi 3.4 sledi, da je $V(s, e, i) > 0$ na $T \setminus \{E_2\}$, je V kandidat za funkcijo Ljapunova. Računamo

$$\begin{aligned}
& V'(s(t), e(t), i(t)) \\
&= \frac{\partial V}{\partial s} \frac{ds}{dt} + \frac{\partial V}{\partial e} \frac{de}{dt} + \frac{\partial V}{\partial i} \frac{di}{dt} \\
&= \left(1 - \frac{s_2}{s}\right) (\mu - \beta is - \mu s) + \left(1 - \frac{e_2}{e}\right) (\beta is - \epsilon e - \mu e) + \\
&\quad \frac{\epsilon + \mu}{\epsilon} \left(1 - \frac{i_2}{i}\right) (\epsilon e - \gamma i - \mu i) \\
&= \mu - \beta is - \mu s - \frac{\mu s_2}{s} + \beta is_2 + \mu s_2 + \beta is - (\epsilon + \mu)e - \\
&\quad - \frac{\beta ise_2}{e} + \epsilon e_2 + \mu e_2 + \frac{\epsilon + \mu}{\epsilon} \left(\epsilon e - (\gamma + \mu)i - \frac{\epsilon ei_2}{i} + i_2 \gamma + \mu i_2\right) \\
&= (\mu - \mu s_2) \left(3 - \frac{s_2}{s} - \frac{ei_2}{e_2 i} - \frac{se_2 i}{s_2 e i_2}\right) - \mu s_2 \left(\frac{s_2}{s} - 2 + \frac{s}{s_2}\right) \\
&= -a \left(x - 2 + \frac{1}{x}\right) - b \left(\frac{1}{x} + \frac{1}{u} + xu - 3\right)
\end{aligned}$$

kjer je $a = \mu s_2$, $b = \mu(1 - s_2)$, $x = \frac{s}{s_2}$, in $u = \frac{e_2 i}{e i_2}$; $\mu, s_2 > 0$, sledi $a > 0$ in $s_2 \leq 1$, sledi $b \geq 0$. Ker je aritmetična sredina večja ali enaka kot geometrijska sredina, sta funkciji

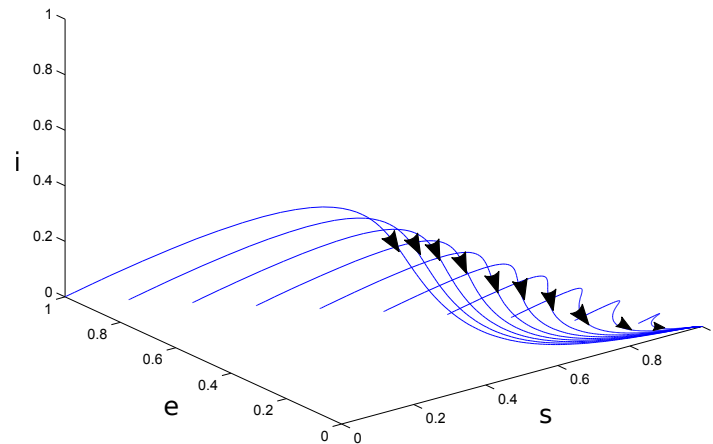
$$x - 2 + \frac{1}{x} \quad \text{in} \quad \frac{1}{x} + \frac{1}{u} + xu - 3$$

pozitivni za vse $x, u \geq 0$. Ker sta $a, b \geq 0$, potem je $V'(s, e, i) \leq 0$. Če je $x = u = 1$, potem je $V'(s, e, i) = 0$. Pokazali smo, da je $V'(s, e, i) < 0$ za vse $(s, e, i) \in T \setminus M$, $M = \{(s, e, i) \mid s = s_2, ei_2 = e_2 i\}$. Ravnovesje E_2 je edina invariantna množica vsebovana v M , zato je po izreku o asimptotski stabilnosti [3] E_2 asimptotsko stabilno ravnovesje na T .

□

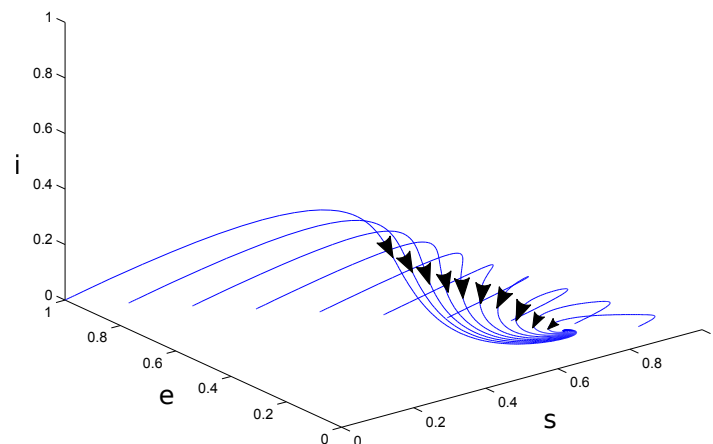
Analizo lahko povzamemo z naslednjimi besedami:

- (i) če \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1, potem je ravnovesno stanje brez bolezn, E_1 , globalno asimptotsko stabilno. Bolezen bo sčasoma zamrla, t.j. vrednost $(s(t), e(t), i(t))$ konvergira k $(1, 0, 0)$. Ta scenarij prikazuje slika 22.



Slika 22: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.27), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$.

(ii) Če je osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 večje od 1 in se v populaciji pojavi bolezen, potem je ravnovesno stanje E_2 globalno asimptotsko stabilno. V opazovani populaciji pride do epidemije in vrednost $(s(t), e(t), i(t))$ konvergira proti endemičnemu stanju $\left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu(\gamma+\mu)}{\beta\epsilon}(\mathcal{R}_0 - 1), \frac{\mu}{\beta}(\mathcal{R}_0 - 1)\right)$. To prikazuje slika 23. Delež dovzetnih posameznikov bo s časom konvergirala k $\frac{1}{\mathcal{R}_0}$, ki se zmanjšuje z naraščanjem \mathcal{R}_0 . Bolj kot je bolezen nalezljiva, manjši je delež dovzetnih posameznikov v populaciji, ki se izogne epidemiji.

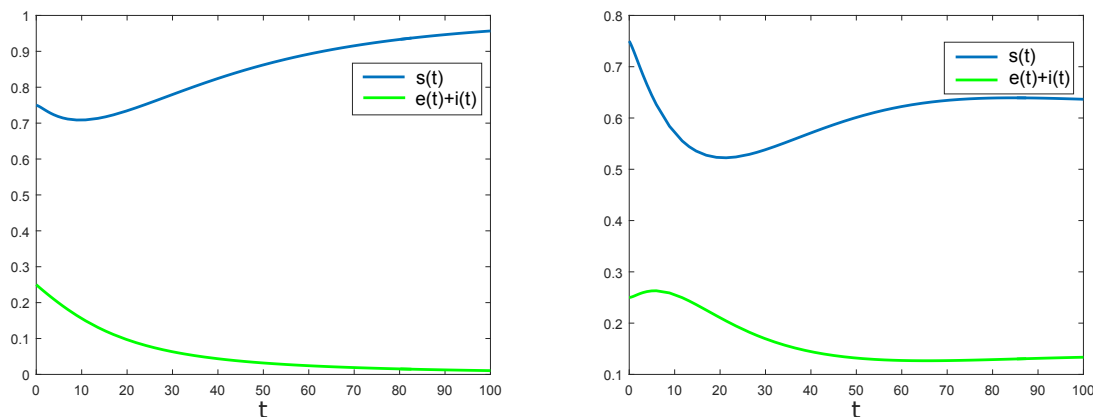


Slika 23: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.27), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$.

Ponovno torej ugotovimo, da je za nastanek epidemije ključna vrednost reprodukcijskega števila \mathcal{R}_0 . Opazimo, da je osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 naraščajoča funkcija parametra ϵ . Če je torej doba izpostavljenosti kratka (ϵ velik), potem je obdobje izpostavljenosti zanemarljivo, in v limiti $\epsilon \rightarrow \infty$ je osnovno reprodukcijsko razmerje enako vrednosti \mathcal{R}_0 v SIR modelu s konstantno intenziteto kontaktov.

Po drugi strani pa dolge dobe izpostavljenosti (t.j. majhen ϵ) vodijo v manjše vrednosti \mathcal{R}_0 in tako zmanjšujejo možnosti, da ob pojavu bolezni v dani populaciji pride do epidemije.

Poglejmo še primer dinamike deležev skozi čas. Na sliki 24, levo, je predstavljena časovna dinamika za primer ko \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1. Vidimo, da se delež dovzetnih posameznikov približuje 1. Na sliki 24, desno, je $\mathcal{R}_0 > 1$ in vidimo, da se deleži dovzetnih, izpostavljenih in kužnih ustalijo na endemični ravni.



Slika 24: Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, e_0, i_0) = (0.75, 0.1, 0.15)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni parametri so $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$, na desni pa velja $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}$ in $\epsilon = 1$.

Demografija

Ponovno si pogledjmo, kakšen vpliv ima na širjenje okužbe demografija. Denimo, da se populacija ne obnavlja, torej da je $\mu = 0$. Tedaj se deleži dovzetnih, izpostavljenih in kužnih posameznikov s časom spreminjajo glede na enačbe

$$\begin{aligned}
 \frac{ds}{dt} &= -\beta is, & s(0) &= s_0 \geq 0, \\
 \frac{de}{dt} &= \beta is - \epsilon e, & e(0) &= e_0 \geq 0, \\
 \frac{di}{dt} &= \epsilon e - \gamma i, & i(0) &= i_0 \geq 0.
 \end{aligned}
 \tag{3.29}$$

Ravnovesne točke sistema (3.29) so rešitve sistema

$$\begin{aligned} -\beta is &= 0, \\ \beta is - \epsilon e &= 0, \\ \epsilon e - \gamma i &= 0. \end{aligned} \quad (3.30)$$

Iz tretje enačbe sledi $\epsilon e = \gamma i$ in tedaj še iz druge $i(\beta s - \gamma) = 0$. Ločimo dva primera:

(i) Če je $i = 0$, sledi $e = 0$ in s je poljuben, kar pomeni, da je vsaka točka $(\bar{s}, 0, 0)$ z $\bar{s} \in [0, 1]$, ravnovesna točka.

(ii) Če je $i \neq 0$, sledi

$$s = \frac{\gamma}{\beta}.$$

Iz prve enačbe sistema (3.30) tedaj sledi $i\gamma = 0$. Ker je $\gamma > 0$, sledi $i = 0$ in pridemo v protislovje.

Sistem brez obnavljanja populacije ima tako ponovno neskončno mnogo ravnovesnih točk. Da bi analizirali dinamiko v sistemu (3.29) si pogledjmo $\frac{d(e+i)}{ds}$. Z upoštevanjem (3.29) dobimo

$$\frac{d(e+i)}{ds} = -1 + \frac{\gamma}{\beta s} = -1 + \frac{1}{\mathcal{R}_0 s}.$$

Sledi

$$d(e+i) = -ds + \frac{1}{\mathcal{R}_0 s} ds. \quad (3.31)$$

Z integracijo dobimo

$$e+i = -s + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s + C,$$

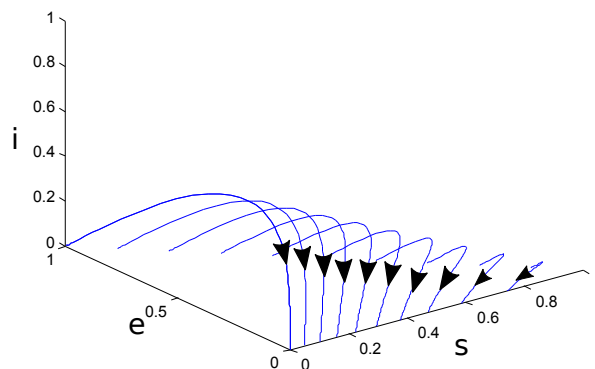
kjer je C poljubna konstanta. Izračunamo jo z upoštevanjem začetnih pogojev $s(0) = s_0$, $e(0) = e_0$ in $i(0) = i_0$. Konstanta C je enaka

$$C = e_0 + i_0 + s_0 - \frac{\ln s_0}{\mathcal{R}_0}.$$

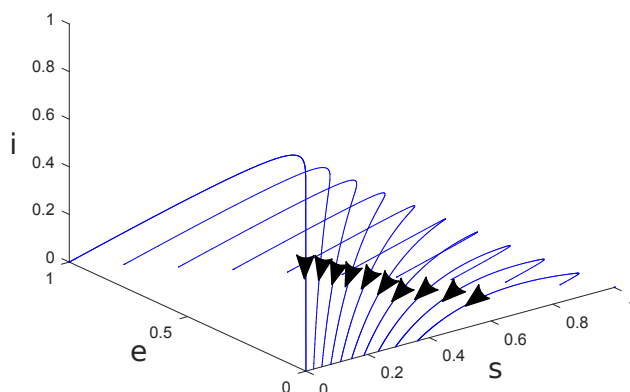
Torej velja [5]

$$e+i+s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s = e_0 + i_0 + s_0 + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s_0. \quad (3.32)$$

Dobili smo množico rešitvenih krivulj sistema (3.29). Primeri rešitvenih krivulj za $\mathcal{R}_0 < 1$ so narisani na sliki 25. Za primer ko je $\mathcal{R}_0 > 1$, dobimo rešitvene krivulje kot na sliki 26.



Slika 25: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.29), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}, \gamma = \frac{1}{3}$ in $\epsilon = 1$.



Slika 26: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.29), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\epsilon = 1$.

O asimptotski dinamiki sistema (3.29) govori naslednji

Izrek 3.12. Naj bo $(s(t), e(t), i(t))$ rešitev sistema (3.29) na $T = \{(s, e, i) \mid s \geq 0, e \geq 0, i \geq 0, s + e + i \leq 1\}$. Potem velja:

1. Funkcija s je padajoča in $\lim_{t \rightarrow \infty} s(t) = s_\infty$, kjer je s_∞ rešitev enačbe

$$e_0 + i_0 + s_0 - s_\infty + \frac{\ln\left(\frac{s_\infty}{s_0}\right)}{\mathcal{R}_0} = 0,$$

ki leži na intervalu $\left(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)$ [5].

2. Če je $\mathcal{R}_0 s_0 \leq 1$, je $e + i$ padajoča funkcija in $\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$.
3. Če je $\mathcal{R}_0 s_0 > 1$, funkcija $e + i$ najprej narašča do vrednosti $e_{max} + i_{max} = i_0 + s_0 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} - \frac{\ln(\mathcal{R}_0 s_0)}{\mathcal{R}_0}$, nato pa začne padati proti 0, ko gre $t \rightarrow \infty$.

Za dokaz izreka potrebujemo še naslednjo lemo, ki jo dokažemo na enak način kot lemo 3.7.

Lema 3.13. Naj bo $f(x) = e_0 + i_0 + s_0 - x + \frac{\ln(\frac{x}{s_0})}{\mathcal{R}_0}$ funkcija z začetnim pogojem (s_0, e_0, i_0) . Funkcija f ima na intervalu $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$ natanko eno ničlo.

Sedaj lahko dokažemo izrek 3.12.

Dokaz.

- (i) Spomnimo se, da je $\frac{ds}{dt} = -\beta i s$. Ker je sistem (3.29) pozitivno invarianten na T , lahko sklepamo, da je $\frac{ds}{dt} \leq 0$, saj so β, i, s pozitivne količine. To pomeni, da je funkcija s padajoča, kar se ujema z našo intuicijo, saj smo predpostavili, da ozdravljeni ljudje niso več dovzetni, ampak so imuni na bolezen. Limitno vrednost s_∞ bomo izračunali v tretji točki.
- (ii) Ker je $\frac{d(e+i)}{dt} = \beta i s - \gamma i = i(\beta s - \gamma)$, predznak vrednosti $\frac{d(e+i)}{dt}$ določa izraz $\beta s - \gamma$. Velja

$$\beta s - \gamma \leq 0 \iff \frac{\beta}{\gamma} s \leq 1 \iff \mathcal{R}_0 s \leq 1.$$

Predpostavimo, da je s_0 tak, da je $s_0 \leq \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Ker je s padajoča funkcija, je tudi $s(t) \leq \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ za vsak $t > 0$. Od tod sledi, da je $\frac{d(e+i)}{dt} < 0$ za $t > 0$, kar pomeni, da je funkcija $e + i$ padajoča na intervalu $[0, \infty)$. Ker je $e + i$ na T pozitivna, padajoča in omejena navzdol, je $\lim_{t \rightarrow \infty} (e(t) + i(t)) = 0$, od tod pa sledi $i_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 0$ in $e_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$.

- (iii) Naj bo s_0 tak, da je $s_0 > \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Ker je s padajoča funkcija, obstaja $t_1 > 0$, da je $s(t_1) = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Potem je funkcija $e + i$ na intervalu $(0, t_1)$ naraščajoča, saj je $\beta s(t) - \gamma > 0$ na $(0, t_1)$. Na intervalu (t_1, ∞) pa je $e + i$ padajoča, saj je $\beta s(t) - \gamma < 0$. Pri t_1 torej funkcija $e + i$ doseže maksimum. Izračunamo ga tako, da v enačbo (3.32) vstavimo $t = t_1$ in upoštevamo, da je $s(t_1) = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Dobimo

$$e_{max} + i_{max} = e(t_1) + i(t_1) = e_0 + i_0 + s_0 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} - \frac{\ln(\mathcal{R}_0 s_0)}{\mathcal{R}_0}.$$

Enako kot v prejšnji točki velja $i_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 0$ in $e_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$.

Izračunajmo še s_∞ iz prve točke. Iz (3.32) sledi

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left(e + i + s - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s \right) = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(e_0 + i_0 + s_0 + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln s_0 \right).$$

Od tod dobimo enačbo

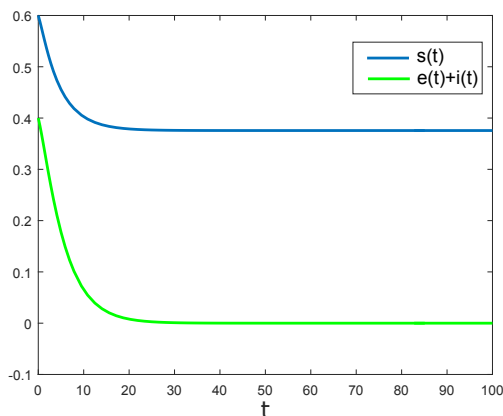
$$e_0 + i_0 + s_0 - s_\infty + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln \left(\frac{s_\infty}{s_0} \right) = 0.$$

Torej je s_∞ ničla funkcije f iz leme 3.13. Ker je s padajoča, s_∞ leži na intervalu $[0, s_0]$. Po lemi 3.13 je torej s_∞ ničla funkcije f , ki leži na $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$.

□

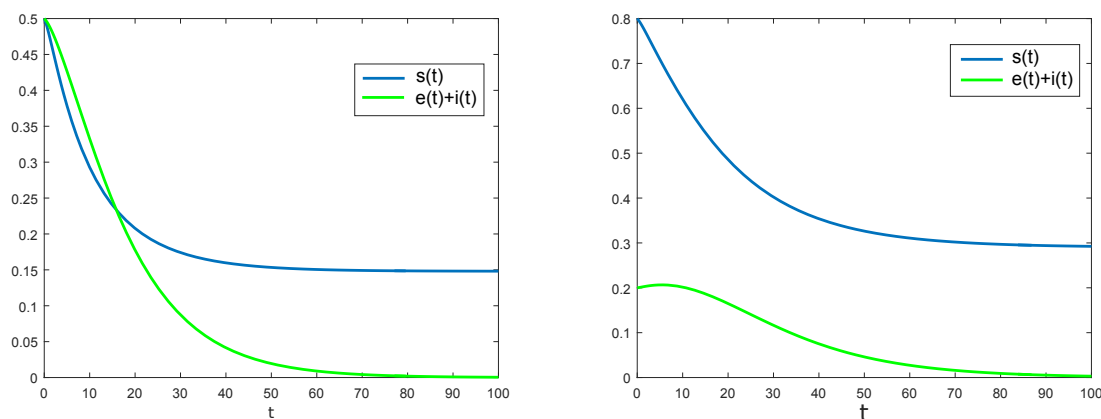
V primeru, ko se populacija ne obnavlja torej bolezen zamre ne glede na vrednost osnovnega reprodukcijskega razmerja. Velja

- (i) če je $\mathcal{R}_0 \leq 1$, potem je pogoj $s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1$ izpolnjen za vsak $s_0 \in [0, 1]$ in delež obolelih (kužnih in izpostavljenih) pada proti nič (slika 27).



Slika 27: Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, e_0, i_0) = (0.6, 0.2, 0.2)$, če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{4}$, $\gamma = \frac{1}{3}$ in $\epsilon = 1$.

- (ii) Naj bo osnovno reprodukcijsko razmerje $\mathcal{R}_0 > 1$ in naj bo (s, e, i) rešitev sistema (3.29) za začetni pogoj (s_0, e_0, i_0) . Potem velja:
- če je $s_0 \mathcal{R}_0 > 1$, potem delež obolelih $e(t) + i(t)$ narašča dokler dovzetni posamezniki predstavljajo zadosten vir za širjenje epidemije. Ko delež dovzetnih posameznikov postane premajhen, bolezen zamre (slika 28, desno);
 - če je $s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1$, potem je delež dovzetnih posameznikov že ob začetku širjenja bolezni premajhen in delež obolelih (kužnih in izpostavljenih) ves čas pada (slika 28, levo).



Slika 28: Funkciji $s(t)$ in $e(t)+i(t)$, če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na slikah sta primera za parametre $\beta = \frac{1}{7}, \gamma = \frac{1}{10}$ in $\epsilon = 1$. Na levi sliki je začetni pogoj $(s_0, e_0, i_0) = (0.5, 0.3, 0.2)$, torej $s_0 \mathcal{R}_0 \leq 1$. Na desni sliki je začetni pogoj $(s_0, e_0, i_0) = (0.8, 0.1, 0.1)$ in $s_0 \mathcal{R}_0 > 1$.

Tudi pri modelu SEIR torej lahko zaključimo, da ima demografija populacije gostitelja pomembno vlogo. V primeru, ko se populacija obnavlja, pride do epidemije, ko število sekundarnih okužb \mathcal{R}_0 , ki jih povzroči en kužen posameznik, preseže vrednost 1. V neobnavljajoči populaciji je vseeno, kakšna je vrednost \mathcal{R}_0 , saj bolezen v vsakem primeru izumre. V kontekstu SEIR modela je delež dovzetnih posameznikov, ki se izognejo epidemiji, s_∞ , rešitev enačbe

$$e_0 + i_0 + s_0 - s_\infty + \frac{1}{\mathcal{R}_0} \ln \left(\frac{s_\infty}{s_0} \right) = 0,$$

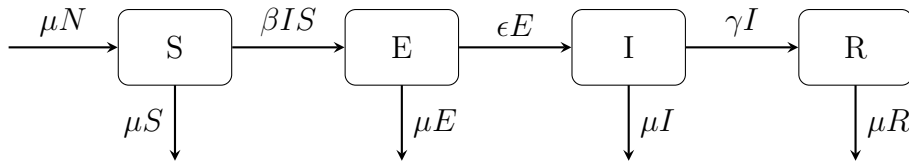
ki leži na intervalu $(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0})$.

3.4.2 Model SEIR z intenziteto kontaktov βN

Nazadnje si pogledjmo še SEIR model, kjer je število kontaktov, ki jih ima vsak posameznik na časovno enoto, premo sorazmerno z velikostjo populacije, cN . Vsak kontakt med dovzetnim in kužnim posameznikom pripelje do okužbe z verjetnostjo $p \in (0, 1]$. Parametri γ, μ in ϵ imajo enak pomen kot v prejšnjem razdelku. Če označimo $\beta = pc$, lahko dinamiko števila dovzetnih, izpostavljenih, kužnih in ozdravljenih posameznikov opišemo s sistemom štirih diferencialnih enačb

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta IS - \mu S, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta IS - \epsilon E - \mu E, & E(0) &= E_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &= R_0 \geq 0. \end{aligned} \tag{3.33}$$

Dinamiko izbranega modela ponazorimo na sliki 29.



Slika 29: Prehodi med epidemiološkimi razredi za model SEIR z intenziteto kontaktov βN .

Osnovno reprodukcijsko število

Denimo, da imamo ob začetku širjenja okužb enega okuženega posameznika. Ta posameznik je ob začetku okužbe izpostavljen okužbi in sekundarnih okužb še ne povzroča. Verjetnost, da posameznik preživi dobo izpostavljenosti in preide v razred kužnih je enaka $\frac{\epsilon}{\epsilon + \mu}$. V stanju kužnosti bo pričakovana življenska doba posameznika enaka $\frac{1}{\gamma + \mu}$, v tem času pa bo posameznik povzročil $\frac{\beta N}{\gamma + \mu}$ novih okužb. Torej je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta \epsilon N}{(\gamma + \mu)(\mu + \epsilon)}. \tag{3.34}$$

Ponovno torej opazimo, da je v tem primeru osnovno reprodukcijsko število odvisno od velikosti celotne populacije.

Analiza modela

Ker spremenljivka R ne nastopa v prvih treh enačbah sistema (3.33), lahko za analizo rešitev $(S(t), E(t), I(t))$ upoštevamo le prve tri enačbe. Števila dovzetnih, izpostavljenih in kužnih posameznikov se s časom spreminjajo glede na enačbe

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta IS - \mu S, & S(0) &= S_0 \geq 0, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta IS - \epsilon E - \mu E, & E(0) &= E_0 \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} &= \epsilon E - \gamma I - \mu I, & I(0) &= I_0 \geq 0. \end{aligned} \tag{3.35}$$

Na enak način kot v prejšnjem razdelku lahko pokažemo, da je množica biološko smiselnih vrednosti $T = \{(S, E, I) \mid S \geq 0, E \geq 0, I \geq 0, S + E + I \leq N\}$ pozitivno invariantna za sistem (3.35).

Tudi v tem primeru ima sistem dve ravnovesni točki in sicer

$$E_1 = (N, 0, 0) \quad \text{in} \quad E_2 = \left(\frac{N}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu(\gamma + \mu)}{\beta \epsilon} (\mathcal{R}_0 - 1), \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1) \right).$$

O stabilnosti ravnovesnih točk govori naslednji izrek, ki ga navajamo brez dokaza.

Izrek 3.14. *Naj bo $(S(t), E(t), I(t))$ rešitev sistema (3.35) z začetnim pogojem*

$$(S(0), E(0), I(0)) = (S_0, E_0, I_0) \in T.$$

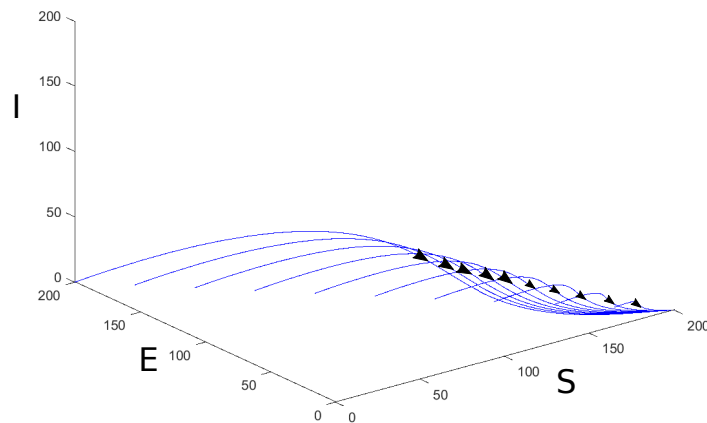
Tedaj velja

(i) Če je $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ali $I_0 = E_0 = 0$, je E_1 asimptotično stabilna točka na množici T .

(ii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, je E_2 asimptotično stabilna točka na T .

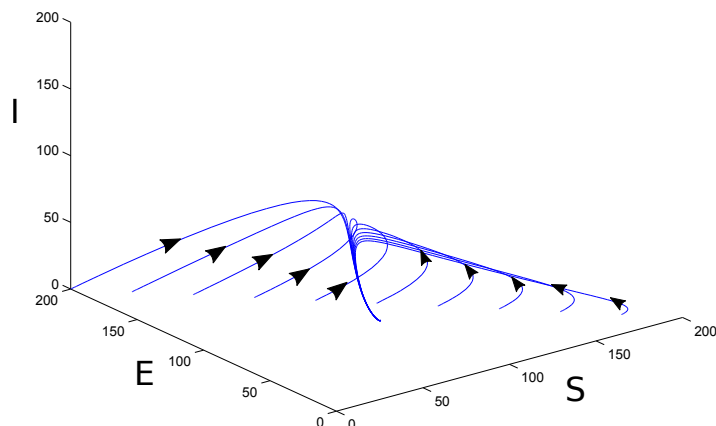
Izrek nam torej pove:

- (i) Če osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0 ne preseže vrednosti 1, bolezen sčasoma zamre in vrednosti $(S(t), E(t), I(t))$ konvergirajo k stanju brez bolezni $(N, 0, 0)$. To situacijo prikazuje slika 30.



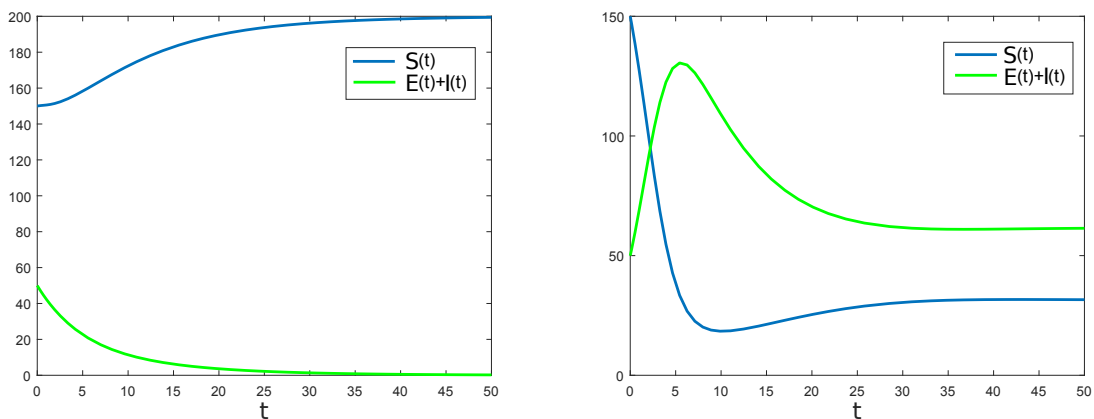
Slika 30: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.33), če velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{500}$, $\gamma = \frac{1}{4}$, $\mu = \frac{1}{5}$, $\epsilon = 1$ in $N = 200$.

- (ii) Če je $\mathcal{R}_0 > 1$, pride do epidemije in vrednosti $(S(t), E(t), I(t))$ konvergirajo k točki $\left(\frac{N}{\mathcal{R}_0}, \frac{\mu(\gamma+\mu)}{\beta\epsilon}(\mathcal{R}_0 - 1), \frac{\mu}{\beta}(\mathcal{R}_0 - 1)\right)$. Tak primer prikazuje 31.



Slika 31: Množica rešitvenih krivulj sistema (3.33), če velja $\mathcal{R}_0 > 1$. Na sliki je primer za parametre $\beta = \frac{1}{200}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}, \epsilon = 1$ in $N = 200$.

Poglejmo si še primer spreminjanje števila dovzetnih in okuženih (kužnih in izpostavljenih) skozi čas. Na sliki 32, levo, je predstavljena dinamika, kadar je $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Vidimo, da se število dovzetnih posameznikov približuje N , kar pomeni, da sčasoma okužba zamre. Na sliki 32, desno, je $\mathcal{R}_0 > 1$ in vidimo, da se števili dovzetnih in okuženih posameznikov ustali pri nekih endemičnih vrednostih.



Slika 32: Funkciji $s(t)$ in $e(t) + i(t)$ z začetnim pogojem $(s_0, e_0, i_0) = (150, 20, 30)$. Na levi sliki velja $\mathcal{R}_0 \leq 1$, uporabljeni parametri so $\beta = \frac{1}{500}, \gamma = \frac{1}{4}, \mu = \frac{1}{5}, \epsilon = 1$ in $N = 200$, na desni sliki pa velja $\mathcal{R}_0 > 1$ s parametri $\beta = \frac{1}{200}, \gamma = \frac{1}{10}, \mu = \frac{1}{20}, \epsilon = 1$ in $N = 200$.

V prejšnjem razdelku smo pokazali, da je za širjenje nalezljive bolezni odločilno, ali se populacija gostiteljev obnavlja ali ne. Pri SEIR modelu z intenziteto kontaktov βN pa smo (tako kot pri SIR modelih) ugotovili, da je osnovno reprodukcijsko razmerje

odvisno od velikosti populacije. Pojav epidemij torej ni odvisen le od patogenega organizma in intenzitete rojstev v populaciji, pač pa tudi od velikosti populacije v kateri se bolezen pojavi.

4 Zaključek

Matematika je znanstvena veda, ki poleg pomembnih teoretičnih znanj ponuja tudi zanimive uporabe na številnih drugih področjih. Eno od teh področij je epidemiologija.

V magistrski nalogi smo s predstavitvijo in analizo nekaj osnovnih epidemioloških modelov prikazali, da lahko s pomočjo matematičnih modelov odgovorimo na vprašanja kot so: kdaj v dani populaciji pride do epidemije? Bo nalezljiva bolezen v populaciji postala endemična? Kakšen delež populacije se izogne epidemiji? Kakšno vlogo pri širjenju nalezljivih bolezni igra demografska dinamika populacije gostiteljev? Kakšen vpliv ima na širjenje bolezni kontaktni proces?

Analizirali smo nekaj enostavnih razrednih modelov iz družin SIS, SIR in SEIR in ugotovili, da pomembno vlogo pri vseh teh vprašanjih igra t.i. osnovno reprodukcijsko razmerje \mathcal{R}_0 . Osnovno reprodukcijsko razmerje je definirano kot število sekundarnih okužb, ki jih ob začetku širjenja bolezni povzroči en okužen posameznik v celotni kužni dobi.

Najenostavnejši za analizo so bili izbrani SIS modeli. Ugotovili smo, da do epidemije pride v primeru ko je $\mathcal{R}_0 > 1$, medtem ko $\mathcal{R}_0 \leq 1$ zagotavlja, da bo bolezen zamrla. V izbranih SIS modelih demografska dinamika populacije (ne glede na kontaktni proces) nima popolnoma nobenega vpliva na nastanek epidemij. Razlog za to je, da so v kontekstu SIS modela z vidika patogenega organizma ozdravljeni posamezniki enakovredni novorojenim (ki so v obravnavanem modelu dovzetni).

Pri modelih SIR temu ni tako. Demografija populacije igra pomembno vlogo, saj bolezen izumre ne glede na velikost reprodukcijskega števila \mathcal{R}_0 v primeru ko se populacija gostiteljev ne obnavlja. Če se populacija gostiteljev obnavlja, potem do epidemije pride v primeru ko je $\mathcal{R}_0 > 1$, medtem ko $\mathcal{R}_0 \leq 1$ zagotavlja, da bo bolezen zamrla. Kontaktni proces prav tako pomembno vpliva na širjenje bolezni, saj pri modelu z intenziteto kontaktov βN ugotovimo, da so večje populacije bolj dovzetne za epidemije, medtem ko je pri konstantni intenziteti kontaktov \mathcal{R}_0 neodvisen od velikosti populacije.

SEIR modeli so nadgradnje modelov SIR, ki jih uporabljamo takrat, ko doba izpostavljenosti patogenemu organizmu (t.j. čas, v katerem je posameznik okužen, ne pa tudi kužen) ni več zanemarljiva. Pri predstavljenih SEIR modelih ugotovimo, da demografija populacije gostitelja pomembno vpliva na razvoj bolezni, saj v neobnavljajoči se populaciji bolezen izumre, ne glede na število sekundarnih okužb, ki jih

povzroči en okužen posameznik. Če se populacija obnavlja, pa so naši zaključki glede nastanka epidemij enaki kot pri SIR modelih. Podobno kot pri SIR modelih tudi pri SEIR modelih ugotovimo, da kontaktni proces pomembno vpliva na možnost nastanka epidemij.

Modeli, ki smo jih predstavili v magistrski nalogi so primeri najosnovnejših matematičnih modelov v epidemiologiji. Kot taki zagotovo niso vedno realistični opisi mnogo bolj kompleksne realnosti. Predstavljajo pa osnovo, na kateri lahko gradimo bolj kompleksne modele (ki denimo upoštevajo heterogenost v populacijah), ki jih lahko v sodelovanju s strokovnjaki s področja medicine uporabljamo za načrtovanje kontrolnih ukrepov za omejevanje širjenja nalezljivih bolezni.

5 Literatura in viri

- [1] A. KOROBEINIKOV, *Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models*, Mathematical medicine and biology, 2004. (Citirano na strani 42.)
- [2] D. BERNOULLI in S. BLOWER, *An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent ity*. Rev. Med. Virol 14, 2002, 275 - 288. (Citirano na strani 1.)
- [3] E.A. BARBASHIN in N.N. KRASOVSKII, *Stability of motion in the large*. Dokl. Akad. Nauk SSSR, Moskva, Rusija, 1952. (Citirano na strani 43.)
- [4] H.W. HETHCOTE, *Qualitative Analyses of Communicable Disease Models*, Department of Mathematics, University of Iowa, Iowa City, 1976. (Citirano na strani 9.)
- [5] H.W. HETHCOTE, *The basic epidemiology models : models, expressions for \mathcal{R}_0 , parameter estimation, and applications*, Department of Mathematics, University of Iowa, Iowa City, 2005 . (Citirano na straneh 9, 10, 12, 22, 38, 46 in 47.)
- [6] H.W. HETHCOTE, *The Mathematics of Infectious Diseases*, Siam review, Volume 42, Number 4, December 2000. (Citirano na strani 9.)
- [7] J. GUCKENHEIMER in P. HOLMES, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. Springer New York, USA, 1983. (Citirano na straneh 3 in 5.)
- [8] K. RAJAKUMAR in J.A.P. HEESTERBEEK, *Centennial year of Ronald Ross' epic discovery of malaria transmission: an essay and tribute*. Southern Medical Journal 92 (6), 1999, 567–71.. (Citirano na strani 1.)
- [9] O. DIEKMANN in J.A.P. HEESTERBEEK, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. Princeton University, USA, 2000. (Citirano na strani 10.)

- [10] W.O. KERMAK in A.G. MCKENDRICK, *Contributions to the mathematical theory of epidemics—I*. Bulletin of Mathematical Biology 53 (1–2), 1991, 33–55. (*Citirano na strani 1.*)
- [11] W.O. KERMAK in A.G. MCKENDRICK, *Contributions to the mathematical theory of epidemics—II. The problem of endemicity*. Bulletin of Mathematical Biology 53 (1–2), 1991, 57–87. (*Citirano na strani 1.*)
- [12] W.O. KERMAK in A.G. MCKENDRICK, *Contributions to the mathematical theory of epidemics—III. Further studies of the problem of endemicity*. Bulletin of Mathematical Biology 53 (1–2), 1991, 89–118. (*Citirano na strani 1.*)
- [13] Y. BENYAMINI in J. LINDENSTRAUSS, *Geometric Nonlinear Functional Analysis*. American Mathematical Society, USA (2000). (*Citirano na strani 3.*)