

Matematički modeli u epidemiologiji

Hrnjkaš, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Mathematics / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za matematiku**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:126:216053>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of School of Applied Mathematics and Computer Science](#)



Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku
Odjel za matematiku
Diplomski studij financijske matematike i statistike

Mihaela Hrnjkaš

Matematički modeli u epidemiologiji

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku
Odjel za matematiku
Diplomski studij financijske matematike i statistike

Mihaela Hrnjkaš

Matematički modeli u epidemiologiji

Diplomski rad

Mentor:

doc.dr.sc. Danijel Grahovac

Osijek, 2021.

Sadržaj

1	Uvod	1
2	Deterministički modeli	3
2.1	SIR model	3
2.1.1	Osnovni reproduktivni broj	6
2.1.2	Analiza diferencijalnih jednačbi SIR modela	8
2.2	SIS model	11
2.3	SEIR model	13
3	Stohastički modeli	18
3.1	Stohastički modeli modelirani Markovljevim lancima u diskretnom vremenu .	18
3.1.1	SIS model	18
3.1.2	SIR model	22
3.2	Vjerojatnost širenja bolesti	24
3.3	Stohastički modeli modelirani Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu	25
3.3.1	SIS model	25
3.3.2	SIR model	27
	Literatura	30
	Sažetak	32
	Summary	33
	Životopis	34

1 Uvod

Naglo obolijevanje većeg broja ljudi od neke bolesti na određenom području naziva se epidemijom. Zarazne bolesti uzrokovane su patogenima poput bakterija i virusa. Prijenos takvih bolesti može se dogoditi putem fizičkog kontakta sa zaraženom osobom, dotiča se sa kontaminiranim predmetom, konzumacijom zaražene hrane i vode ili ugrizom životinja ili insekata [22]. Daljnje širenje bolesti na veći broj ljudi u populaciji ovisi o otpornosti ljudi te gustoći naseljenosti. Populacija poprima imunitet krda (*eng. herd immunity*) kada je dovoljno veliki udio populacije imuniziran tako da bolest ne može postati endemska, odnosno trajno prisutna u populaciji [6]. Zabrinjavajuća činjenica jest da se u razvijenijim društvima i državama upravo zbog gustoće stanovništva i velike prometne povezanosti, zarazna bolest može proširiti velikom brzinom te tako zahvatiti i veće područje. Kada se epidemija proširi na više država i kontinenta, takva pojava naziva se pandemijom.

Kroz povijest, čovječanstvo se više puta suočavalo s epidemijama koje su uz veliki broj oboljelih prouzročile i visoku stopu smrtnosti te teške socijalno-ekonomske posljedice. Jedna od najranijih epidemija bila je Atenska kuga koja je opustošila Atenu između 430. i 426. godine pr. Kr. Od ove bolesti umrlo je 75 do 100 tisuća ljudi (oko 25% stanovništva) unutar zidina Atene [22]. Tijekom europskog Srednjeg vijeka, najveći trag ostavila je kuga, poznata pod nazivom *crna smrt*. Ova pandemija bila je jedna od najrazornijih epidemija uopće te je usmrtila 75 do 200 milijuna ljudi u Europi i Aziji [22, 12]. Zbog kuge, došlo je do kratkotrajnog zaustavljanja ratnih sukoba, pada trgovine, a potom i do manjka radne snage te drastičnog smanjenja obradive zemlje. *Crna smrt* rezultirala je osmišljavanjem karantene¹. Prvi grad u svijetu koji je 1377. godine uveo karantenu bio je Dubrovnik. Nitko tko je dolazio iz zaraženih područja nije smio ući u Dubrovnik, a da prije toga nije proveo 30 dana u izolaciji na otoku Mrkanu ili u Cavtatu. Kasnije je izolacija produljena na 40 dana, nakon čega se počeo koristiti naziv *karantena* [22]. U 20. stoljeću izbila je pandemija španjolske gripe, za koju se smatra da je od 1918. do 1920. zarazila oko 500 milijuna, a ubila gotovo 50 milijuna ljudi. Tijekom sedamdesetih godina prošlog stoljeća pojavila se epidemija AIDS-a, koja se najviše proširila u Sjevernoj Americi i zapadnoj Europi, a potom i u Srednjoj te Južnoj Americi, Africi, Aziji i istočnoj Europi. Procjenjuje se da je od posljedica bolesti umrlo više od 30 milijuna ljudi [12, 22]. U bližoj prošlosti, globalnu zabrinutost izazvala je 2003. godine epidemija teškog akutnog respiratornog virusa (*eng. severe acute respiratory syndrome*, SARS). Epidemija SARS-a zarazila je preko 8000 ljudi, a za 774 osobe zaraza je rezultirala smrtnim ishodom [12]. Najrecentnija pandemija je epidemija koronavirusa (COVID-19) koja se pojavila krajem 2019. godine. Bolest se do 2021. godine proširila na mnoge zemlje svijeta te se broj zaraženih broji u milijunima.

Znanost koja se bavi epidemijama - istražuje njihovu pojavu, uzrok, razvoj te njihovo suzbijanje, naziva se epidemiologija [23]. Važnu ulogu u razumijevanju izbijanja epidemije te njezinog širenja i predviđanja utjecaja na populaciju, ima matematičko modeliranje. Matematički modeli u epidemiologiji koriste se za predviđanje budućih događaja: broj zaraženih, broj umrlih, trajanje epidemije te brzina širenja iste. Također, pomoću matematičkih modela može se predviđati koliki će razmjer bolest poprimiti, odnosno hoće li doći do epidemije ili pak pandemije [13, 12]. Tri važne karakteristike modela su točnost, transparentnost i fleksibilnost. Točnost podrazumijeva sposobnost modela da pouzdano reproducira promatrane podatke i predviđa dinamiku bolesti, kako bi se mogle donijeti dobre odluke u politici kontrole epidemije. Transparentnost modela proizlazi iz sposobnosti razumijevanja kako po-

¹Od francuske riječi *quarantaine*: četrdesetak, postupak kojim se radi zaštite od širenja zaraznih bolesti odvajaju osobe, životinje i predmeti za koje se sumnja da su zaraženi bolešću.

jedine komponente utječu jedna na drugu te tako i na samo ponašanje modela. Fleksibilnost pak mjeri lakoću kojom se model može prilagoditi na nove situacije, što je važno ako se modelom žele predvidjeti buduće razine bolesti u okruženju koje se stalno mijenja, kao i odluke za kvalitetnu kontrolu zaraze. Dakako, važno je napomenuti da modeli imaju svoja ograničenja. Nemoguće je izgraditi model koji će u potpunosti točno predvidjeti buduće ponašanje bolesti [13].

Matematički modeli koji se koriste u modeliranju zaraznih bolesti mogu se klasificirati u dvije grupe: deterministički i stohastički modeli. Deterministički modeli nemaju element slučajnosti te je rezultat modela uvijek isti za ulazne podatke. S druge strane, rezultat modeliranja stohastičkim modelom je slučajan i različit s obzirom na ulazne podatke. Iako su deterministički modeli jednostavniji i korisni pri modeliranju epidemioloških podataka, preferira se modeliranje stohastičkim modelima zbog činjenice da je u stvarnosti širenje bolesti sklono slučajnosti. Značajan doprinos matematičkom modeliranju u epidemiologiji pridonio je znanstveni rad epidemiologa A. G. McKendricka i biokemičara W. O. Kermacka, objavljenog 1927. godine, kojim su predstavili jednostavan deterministički model pretnaca: SIR model (*eng. susceptible-infected-recovered*) [1].

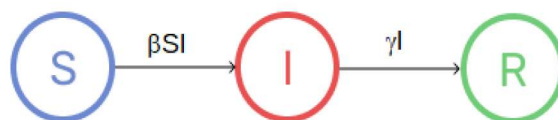
U nastavku rada predstavljani su deterministički i stohastički epidemiološki modeli. Prvo poglavlje naglasak stavlja na determinističke modele pretnaca koji opisuju širenje bolesti u populaciji konstantne veličine, uz pretpostavku da svaki pojedinac ima jednaku šansu doći u kontakt sa bilo kojim drugim pojedincem iz populacije. Najprije je predstavljen SIR model, koji opisuje prijenos bolesti nakon kojih se osoba oporavlja te stječe trajni imunitet. Idući epidemiološki model - SIS model - opisuje prijenos bolesti nakon koje osoba ne stječe trajni imunitet, već je nakon oporavka ponovno podložna istoj bolesti. SEIR model je treći opisani model koji, prilikom modeliranja transmisije bolesti, uključuje vremenski period kroz koji osoba prolazi nakon prvog susreta s patogenom sve do pojave prvih simptoma bolesti, odnosno period inkubacije. Drugo poglavlje naglasak stavlja na stohastičke modele. Opisana su dva najjednostavnija stohastička modela: SIS i SIR modeli modelirani Markovljevima lancima u diskretnom i neprekidnom vremenu.

2 Deterministički modeli

Epidemiološki modeli kod kojih ne postoji element izvjesnosti i slučajnosti nazivaju se determinističkim modelima. Rezultat determinističkog modeliranja ovisi o vrijednosti parametara i početnom uvjetu samog modela. Kod ovakvih modela populacija je podijeljena u manje grupe koje se nazivaju pretincima, a svaka grupa predstavlja određeno epidemiološko stanje u kojemu se pripadnici pojedine grupe nalaze u promatranom trenutku. Deterministički modeli traže odgovore na pitanja kao što su: *Koliki bi udio populacije bio zahvaćen bolešću ukoliko dođe do epidemije?*, *Koji bi uvjeti trebali biti zadovoljeni kako bi se epidemija spriječila i kontrolirala?* itd. Modeli su predstavljeni u obliku sustava diferencijalnih jednadžbi čijom se analizom mogu donijeti korisni zaključci o prirodi širenja bolesti u populaciji [1, 9]. U nastavku ovog poglavlja bit će predstavljena tri deterministička epidemiološka modela - SIR, SIS i SEIR.

2.1 SIR model

Jedan od najpoznatijih determinističkih epidemioloških modela jest klasični model, poznatiji pod nazivom *SIR model*. SIR model je najjednostavniji model pretinca kod kojega je promatrana populacija podijeljena u tri odjeljka. Broj pripadnika svakog odjeljka promjenjiv je u odnosu na nezavisnu varijablu vremena t . Prvom odjeljku pripadaju pojedinci koji su osjetljivi na bolest (*eng. susceptible*), ali trenutno nisu zaraženi. Broj osjetljivih osoba u vremenu t označavamo sa $S(t)$. Zaražene osobe (*eng. infected*), za koje se pretpostavlja da mogu dalje prenositi bolest, pripadnici su drugog odjeljka. Broj zaraženih pojedinaca u vremenu t označavamo sa $I(t)$. Treći odjeljak čine pojedinci koji su se oporavili od bolesti (*eng. recovered*) i stekli trajni imunitet, što znači da se ne mogu više zaraziti istim virusom niti ga prenositi na ostale pojedince u populaciji. Broj oporavljenih osoba u vremenu t označava se sa $R(t)$. Ukupan broj pojedinaca u populaciji je $N(t)$ te vrijedi da je $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ [5, 4]. Na Slici 1 prikazani su odjeljci te mogući smjer prijelaza pojedinca između istih.



Slika 1: Ilustracija odjeljaka SIR modela i smjer prijelaza pojedinaca među odjeljcima

SIR model temelji se na pretpostavkama opisanima u nastavku [5, 8, 10].

1. Bolest je kratkotrajna pa natalitet, mortalitet i migracije nemaju utjecaja na veličinu populacije u promatranom periodu. S obzirom da je populacija konstantna veličina, možemo pisati $N(t) = N$ te vrijedi

$$\begin{aligned} S(t) + I(t) + R(t) &= N \\ S'(t) + I'(t) + R'(t) &= 0. \end{aligned}$$

2. Nakon kontakta sa zaraženom osobom, osjetljivi pojedinci dobivaju simptome bolesti te mogu širiti virus na ostale članove populacije.

3. Pretpostavimo da su u početku svi članovi populacije podložni bolesti, odnosno $S_0 = N$. Inficirani pojedinac uveden u populaciju ostvaruje kontakt, dovoljan da se virus prenese, sa βN ostalih članova populacije. Konstanta $\beta > 0$ je stopa infekcije virusom.

Iz toga imamo da je broj osoba koje su imale kontakt sa zaraženom osobom jednak $\beta NI(t)$. Pomnožimo li taj broj s udjelom osjetljivih osoba u populaciji $\frac{S(t)}{N}$, dobivamo

$$\beta NI(t) \frac{S(t)}{N} = \beta S(t) I(t),$$

što predstavlja broj osoba koje su iz grupe osjetljivih S prešli u grupu zaraženih I u jedinici vremena t .

4. Brzina oporavka zaraženih osoba proporcionalna je broju oporavljenih osoba $\gamma I(t)$, gdje je $\gamma > 0$ stopa oporavka od bolesti izazvane virusom. Matematička interpretacija ove pretpostavke slijedi u nastavku.

Pretpostavimo da imamo grupu ljudi koji su se zarazili u istome trenutku i neka je $I(t)$ broj zaraženih nakon vremena t . Ukoliko njih γI napusti grupu zaraženih u vremenu t imamo

$$I'(t) = -\gamma I(t). \quad (2.1.1)$$

Rješavanjem diferencijalne jednadžbe (2.1.1) dobivamo

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= -\gamma I(t) \\ \int \frac{dI}{I(t)} &= -\gamma \int dt \\ \ln(I(t)) &= -\gamma t + \ln c, \quad c \in \mathbb{R} \\ I(t) &= ce^{-\gamma t}. \end{aligned}$$

Uvrštavanjem početnog uvjeta $I(0) = I_0$ slijedi

$$I(t) = I_0 e^{-\gamma t}. \quad (2.1.2)$$

Iz relacije (2.1.2) zaključujemo da ako je u početku bilo I_0 zaraženih, nakon vremena t broj zaraženih bit će $I_0 e^{-\gamma t}$. Broj osoba koji su ozdravili od bolesti u vremenu t tada iznosi

$$I_0 - I(t) = I_0 - I_0 e^{-\gamma t} = I_0(1 - e^{-\gamma t}).$$

Postotna promjena broja oporavljenih osoba od trenutka 0 do t je

$$\frac{I_0 - I(t)}{I_0} = 1 - e^{-\gamma t}.$$

Iz toga zaključujemo da je očekivana duljina perioda infekcije jednaka

$$\int_0^{\infty} e^{-\gamma t} dt = \frac{1}{\gamma},$$

što pretpostavka (4) ujedno i pretpostavlja.

Na temelju navedenih pretpostavki sada možemo stvoriti SIR model u obliku sustava diferencijalnih jednadžbi:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t), \quad S(0) = S_0, \quad S_0 > 0, \quad (2.1.3)$$

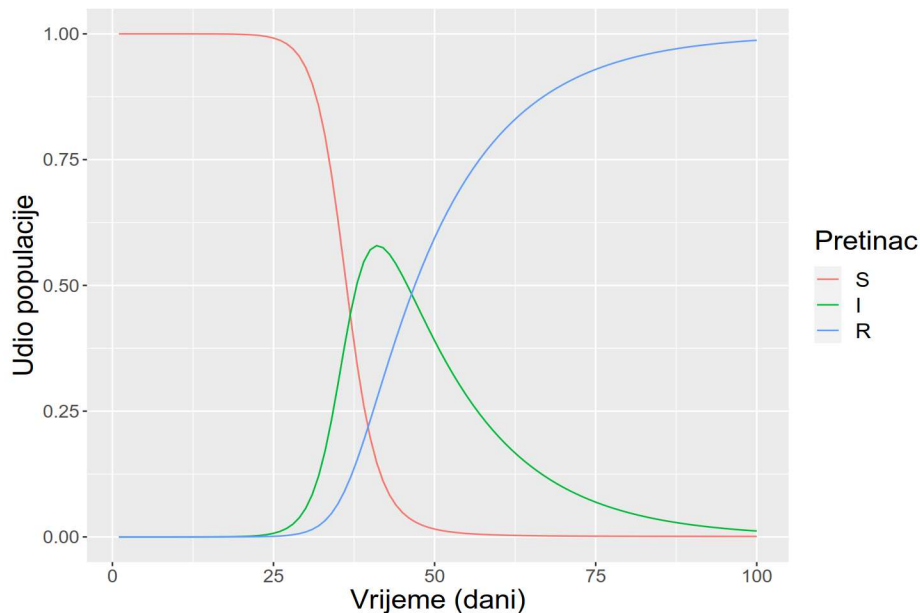
$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \quad I(0) = I_0, \quad I_0 > 0, \quad (2.1.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t), \quad R(0) = 0. \quad (2.1.5)$$

S obzirom da je populacija konstantna veličina, dovoljno je znati $S(t)$ i $I(t)$ jer se pomoću njih može izračunati $R(t)$. Iz tog razloga možemo promatrati sustav

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t). \end{aligned}$$

U svrhu vizualizacije SIR modela, pretpostavimo da je na početku epidemije broj stanovnika u populaciji jednak 4058165, što odgovara procjeni broja stanovnika Hrvatske u 2020. godini. Također, pretpostavimo da je u populaciji jedna osoba zaražena virusom te da ona u prosjeku može zaraziti jednu osobu svaki drugi dan. Neka je infektivni period dug 14 dana. Kretanje broja stanovništva prema pretincima promatramo u vremenskom periodu od 100 dana. Iz navedenih podataka imamo da je $\beta = 0.5$ te $\frac{1}{\gamma} = 14$. Grafički prikaz SIR modela može se vidjeti na sljedećoj slici [2].



Slika 2: Grafički prikaz SIR modela

2.1.1 Osnovni reproduktivni broj

Jedna od najvažnijih veličina u epidemiologiji je osnovni reproduktivni broj (*eng. basic reproduction number*) kojega označavamo s \mathcal{R}_0 . Osnovni reproduktivni broj definira se kao prosječan broj osoba koje može zaraziti inficirana osoba koja je ušla u populaciju podložnih pojedinaca [13, 5, 17, 9]. Također, \mathcal{R}_0 predstavlja graničnu vrijednost koja određuje hoće li doći do epidemije ili ne. Ukoliko jedna zaražena osoba u prosjeku može zaraziti manje od jedne osobe u populaciji, odnosno ako je

$$\mathcal{R}_0 < 1,$$

tada ne dolazi do epidemije i nakon dužeg vremenskog perioda bolest nestaje iz populacije. Nasuprot tomu, ako jedna zaražena osoba može u prosjeku zaraziti više od jedne osobe, odnosno ako je

$$\mathcal{R}_0 > 1,$$

tada može doći do izbijanja epidemije.

Ukoliko je

$$\mathcal{R}_0 = 1,$$

tada jedna inficirana osoba može u prosjeku zaraziti jednu osobu podložnu bolesti i u tom slučaju bolest postaje endemska, odnosno trajno prisutna u populaciji uz mali broj zaraženih koji kroz duži vremenski period ostaje približno jednak [16].

Pretpostavimo sada da imamo populaciju u kojoj su svi članovi podložni zarazi, odnosno neka je $S(0) = N$. Kada se u populaciji pojavi inficirana osoba (nulti pacijent), ona može zaraziti βN osoba. Kako je $\frac{1}{\gamma}$ duljina perioda infekcije, osnovni reproduktivan broj iznositi će

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}. \quad (2.1.6)$$

Neka je p udio imunih osoba u populaciji. Tada je broj podložnih jednak $(1 - p)N$ pa je

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta(1 - p)N}{\gamma}. \quad (2.1.7)$$

U svrhu preventivnog suzbijanja epidemije, želimo da nam izraz (2.1.7) bude manji od jedan. Dobivamo

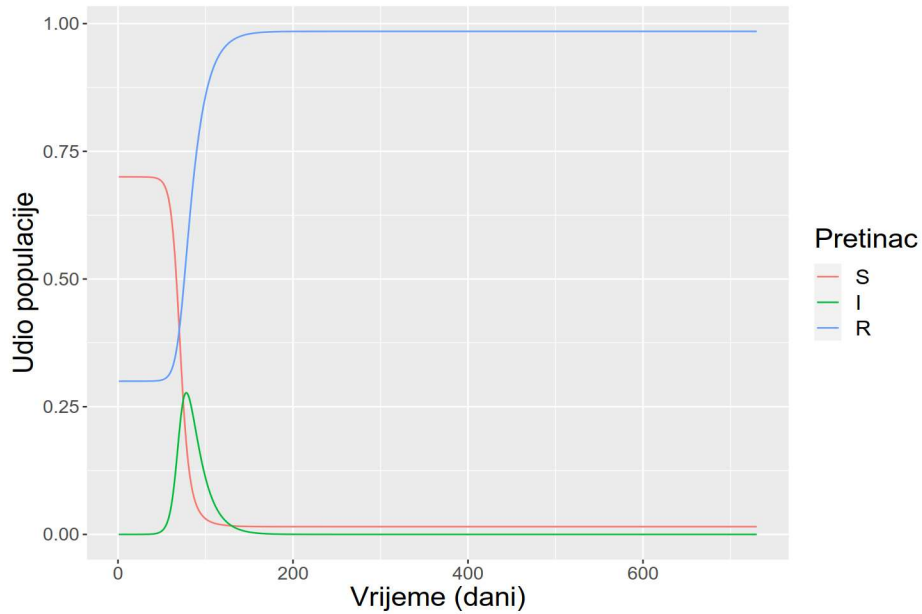
$$\frac{\beta N}{\gamma}(1 - p) < 1,$$

iz čega slijedi

$$p > 1 - \frac{\gamma}{\beta N} = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

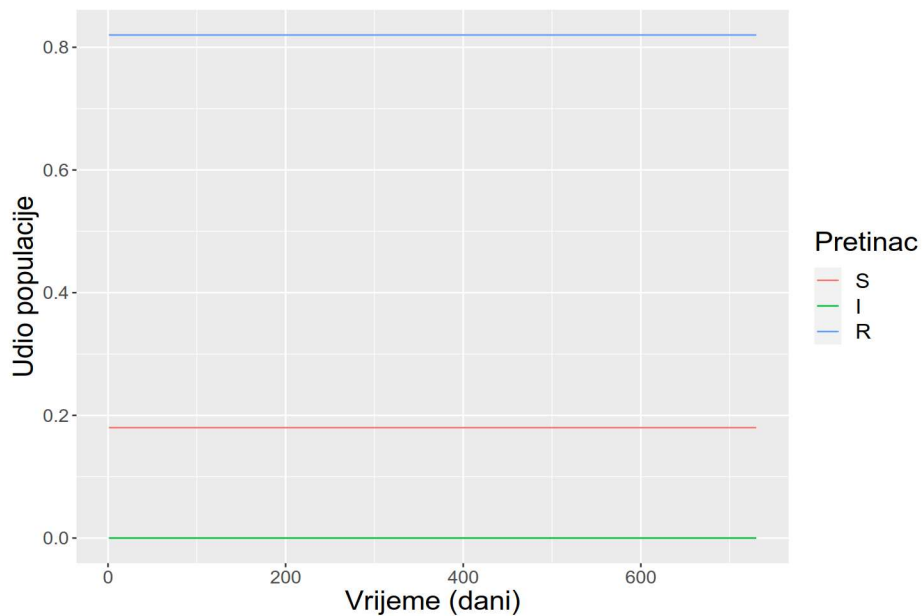
Iz gornjeg izraza zaključujemo da udio uspješno imunizirane populacije treba iznositi najmanje $1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ kako bismo spriječili izbijanje epidemije. Imunizacija stanovništva najčešće se pokušava postići cijepljenjem određenog broja ljudi. Iako cijepljenje može biti dobra metoda kako bi se kontrolirala bolest, ona nije stopostotno učinkovita te imunost postiže samo dio cijepljenih osoba [13].

Pretpostavimo sada da je u našoj populaciji od $N = 4058165$ stanovnika, udio od 30% pojedinaca imunih na virus. Neka je $\beta = 0.4$ te $\gamma = \frac{1}{14}$, dok je vremenski period 2 godine. U nastavku možemo vidjeti grafički prikaz SIR modela temeljen na navedenim podacima.



Slika 3: Grafički prikaz SIR modela uz 30% imunih osoba u populaciji

Uz 30% imunih pojedinaca u populaciji, epidemija se pojavljuje te je nešto više od 25% populacije zaraženo virusom. U ovome slučaju je $p > 0.82$, što znači da treba uspješno imunizirati najmanje 82% populacije kako bismo spriječili nastanak epidemije. Na Slici 4 prikazan je SIR model nakon uspješne imunizacije populacije. Iz grafičkog prikaza zaključujemo da nije došlo do izbijanja epidemije nakon imunizacije, što je i za očekivati.



Slika 4: Grafički prikaz SIR modela nakon uspješne imunizacije 82% populacije

2.1.2 Analiza diferencijalnih jednadžbi SIR modela

Pogledamo li jednadžbu (2.1.3), jasno je da se broj osjetljivih pojedinaca s vremenom smanjuje ili postaje konstantan, odnosno vrijedi $S'(t) \leq 0$, $\forall t \in [0, \infty)$. Promotrimo odvojeno ta dva slučaja.

1. $S'(t) = 0$ ako i samo ako je $S(t) = 0$ ili $I(t) = 0$.

Broj osjetljivih pojedinaca je konstantan ako i samo ako nema osjetljivih osoba ili ako nema inficiranih osoba u populaciji. Ukoliko u populaciji nema osjetljivih pojedinaca, tada istu čine osobe koje su se oporavile i stekle imunitet ili su zaražene nakon čega će postati imune na virus. Ukoliko u populaciji nema inficiranih osoba, to znači da su svi inficirani oporavili i postali otporni na virus.

2. $S'(t) < 0$ ako i samo ako je $I(t) > 0$ i $S(t) > 0$.

Broj osjetljivih se smanjuje ako i samo ako u populaciji ima inficiranih i osjetljivih osoba.

Prema tome, ima smisla promatrati populaciju u kojoj je ima zaraženih i osjetljivih osoba, odnosno $S(0) > 0$ i $I(0) > 0$.

Iz jednadžbe (2.1.4), kada je $I'(t) > 0$ vrijedi:

$$(\beta S(t) - \gamma)I(t) > 0$$

iz čega slijedi

$$S(t) > \frac{\gamma}{\beta}.$$

Broj inficiranih osoba raste ako i samo ako je $S(t) > \frac{\gamma}{\beta}$. S obzirom da se s vremenom broj osjetljivih smanjuje, u jednom će trenutku vrijediti $S(t) < \frac{\gamma}{\beta}$ te će broj inficiranih početi opadati. Možemo uočiti poveznicu sa osnovnim reprodukcijom brojem (2.1.6), gdje je veličina populacije zapravo broj osjetljivih pojedinaca u trenutku $t = 0$. Iz toga dobivamo sljedeću graničnu vrijednost za izbijanje epidemije.

Ukoliko za broj osjetljivih osoba na početku promatranja vrijedi

$$S(0) > \frac{\gamma}{\beta},$$

broj inficiranih će rasti do maksimalne vrijednosti kada je $S = \frac{\gamma}{\beta}$ prije nego što krene opadati. Ako za početni broj osjetljivih u trenutku $t = 0$ vrijedi

$$S(0) < \frac{\gamma}{\beta},$$

broj inficiranih odmah opada i neće doći do epidemije [5, 7, 9].

Podijelimo li diferencijalnu jednadžbu (2.1.4) s (2.1.3) dobivamo:

$$\frac{\frac{dI}{dt}}{\frac{dS}{dt}} = \frac{dI}{dS} = \frac{\beta S(t)I(t) - \gamma I(t)}{-\beta S(t)I(t)} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S(t)}.$$

Integriramo gornji izraz:

$$\int dI = \int \left(-1 + \frac{\gamma}{\beta S} \right) dS,$$

čime dobivamo

$$I(S) = -S(t) + \frac{\gamma}{\beta} \ln S(t) + C, \quad (2.1.8)$$

gdje je $C \in \mathbb{R}$ proizvoljna konstanta integracije. Uz početne uvjete $I(0) = I_0$ i $S(0) = S_0$ dobivamo:

$$I_0 = -S_0 + \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0 + C$$

pa je

$$C = I_0 + S_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0. \quad (2.1.9)$$

Nakon uvrštavanja konstante (2.1.9) u jednadžbu (2.1.8) dobivamo

$$I(S) = N - S(t) + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{S(t)}{S_0}, \quad (2.1.10)$$

gdje je $I_0 + S_0 = N$. Možemo primijetiti da je I funkcija od S te ne ovisi o vremenu t . Eksplicitnu formulu za $I(t)$ nije moguće odrediti, međutim pomoću numeričkih metoda moguće je aproksimirati broj zaraženih ovisno o vremenu t [6]. Za različite vrijednosti osnovnog reproduktivnog broja \mathcal{R}_0 , funkcija $I(S)$ može se grafički prikazati u S-I ravnini. Broj inficiranih osoba svoj maksimum postiže kada je $\frac{dI}{dt} = 0$, odnosno kada je $S(t) = \frac{\gamma}{\beta}$. Uvrštavanjem točke maksimuma u (2.1.10) dobivamo izraz za maksimalan broj inficiranih

$$I_{max} = N - \frac{\gamma}{\beta} + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{\gamma}{\beta S_0}, \quad N = I_0 + S_0.$$

U svrhu donošenja idućeg zaključka, navest ćemo sljedeći teorem.

Teorem 1. (Bolzano - Weierstrassov teorem) *Neka je $f: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ neprekidna funkcija. Ako su $x_1, x_2 \in [a, b]$ takve da je $f(x_1) \neq f(x_2)$, onda za svaki $C \in [f(x_1), f(x_2)]$ postoji barem jedna točka $c \in (a, b)$ takva da je $f(c) = C$, tj. neprekidna funkcija na segmentu prima svaku međuvrijednost [15].*

S obzirom da vrijedi $\lim_{S \rightarrow 0} I(S) = -\infty$ i $I(S_0) = I_0 > 0$ [3], tada prema Teoremu 1 postoji barem jedna točka $S_\infty \in (-\infty, S_0)$ takva da je $I(S_\infty) = 0$. Prema ovome rezultatu, S_∞ je broj osoba podložnih virusu koji će izbjeći zarazu istim. Broj $N - S_\infty$ naziva se konačnim obujmom epidemije te govori koliki se broj osoba u populaciji zarazio za vrijeme trajanja epidemije. Konačan obujam epidemije koristit će nam u izvodu sljedeće jednakosti [5]. U prvom koraku izvoda zbrajamo jednadžbe (2.1.3) i (2.1.4) te dobivamo

$$S'(t) + I'(t) = -\gamma I(t). \quad (2.1.11)$$

Iz ove jednakosti možemo zaključiti da je funkcija $S(t) + I(t)$ neprekidna i monotono padajuća funkcija, a s obzirom da su $S(t) > 0$ i $I(t) > 0$, funkcija je i nenegativna. Također, može se pokazati da derivacija funkcije $S(t) + I(t)$ konvergira u 0 kad $t \rightarrow \infty$, tj.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S'(t) + I'(t)) = 0.$$

Iz toga slijedi

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (-\gamma I(t)) = 0,$$

pa je

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

Integracijom izraza (2.1.11) po varijabli t u granicama od 0 do ∞ dobivamo:

$$\begin{aligned}\int_0^{\infty} (-\gamma I(t)) dt &= \int_0^{\infty} (S'(t) + I'(t)) dt \\ &= S_{\infty} - S_0 + I(\infty) - I_0.\end{aligned}$$

Zbog pretpostavke da je $R(0) = 0$ vrijedi $S_0 + I_0 = N$. Uvrštavanjem u jednakost iznad dobivamo:

$$\begin{aligned}\int_0^{\infty} (-\gamma I(t)) dt &= S_{\infty} - N \\ \int_0^{\infty} I(t) dt &= \frac{N - S_{\infty}}{\gamma}\end{aligned}\tag{2.1.12}$$

Integracijom funkcije $\frac{S'(t)}{S(t)} = -\beta I(t)$ po varijabli t u granicama od 0 do ∞ imamo:

$$\begin{aligned}\int_0^{\infty} \frac{dS}{S(t)} dt &= -\beta \int_0^{\infty} I(t) dt \\ \int_0^{\infty} \frac{dS}{S(t)} dt &= -\beta \left(\frac{N - S_{\infty}}{\gamma} \right) \\ \ln(S_{\infty}) - \ln(S_0) &= -\frac{\beta}{\gamma} (N - S_{\infty}) \\ \ln \left(\frac{S_0}{S_{\infty}} \right) &= \frac{\beta}{\gamma} (N - S_{\infty}) \\ \ln \left(\frac{S_0}{S_{\infty}} \right) &= \frac{\beta N}{\gamma} \left(1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right).\end{aligned}$$

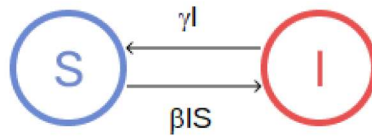
Možemo primijetiti da se u gornjem izrazu pojavljuje izraz za osnovni reproduktivni broj (2.1.6), kojega smo definirali ranije pa ga možemo uvrstiti u dobivenu jednakost:

$$\ln \left(\frac{S_0}{S_{\infty}} \right) = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right)\tag{2.1.13}$$

Jednakost (2.1.13) nazivamo relacija konačnog obujma epidemije (*eng. final size relation*) koja nam pokazuje odnos između osnovnog reproduktivnog broja \mathcal{R}_0 i konačnog obujma epidemije $N - S_{\infty}$. Primijetimo da se na lijevoj strani relacije S_{∞} nalazi u nazivniku pa mora biti $S_{\infty} > 0$, što znači da su doista neke osjetljive osobe izbjegle zarazu virusom. Uz pomoć relacije konačnog obujma epidemije može se, po završetku iste, izračunati \mathcal{R}_0 ako je poznat broj osjetljivih na početku i na kraju epidemije. Također, uz poznati \mathcal{R}_0 , pomoću relacije (2.1.13) može se procijeniti ozbiljnost epidemije, odnosno može se procijeniti koliko će ljudi biti pogođeno epidemijom. Može se lako pokazati da je rješenje relacije konačnog obujma epidemije jedinstveno. Dokaz se može pogledati u [5].

2.2 SIS model

Sljedeći model pretinca opisan u ovome poglavlju jest SIS model (*eng. susceptible-infected-susceptible*). Ovaj model koristi se u modeliranju bolesti kod kojih, nakon oporavka, osjetljiva osoba ne stječe imunost na istu bolest. Takve su, na primjer, spolno prenosive bolesti te mnoge bolesti koje nastaju kao posljedica bakterijske infekcije. Prema tome, postoje samo dva pretinca - osjetljivi (S) i inficirani (I). Nakon što se osjetljiva osoba zarazi, ona prelazi u grupu inficiranih pojedinaca te se nakon oporavka vraća u grupu osjetljivih i ponovno se može zaraziti istom bolesti. Na Slici 5 prikazani su odjeljci te mogući smjer prijelaza pojedinca između istih [1].



Slika 5: Ilustracija odjeljaka SIS modela i smjer prijelaza pojedinaca među odjeljcima

Broj osoba iz populacije osjetljivih na bolest u trenutku t označavamo sa $S(t)$, dok broj inficiranih osoba u populaciji u trenutku t označavamo sa $I(t)$. Ukupan broj osoba u populaciji označavamo sa $N(t)$ te vrijedi da je

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

S obzirom da ćemo razmotriti model bez demografskih obilježja², veličina populacije bit će konstantna, odnosno N te će vrijediti

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

Odgovarajući sustav diferencijalnih jednadžbi za SIS model jest sljedeći:

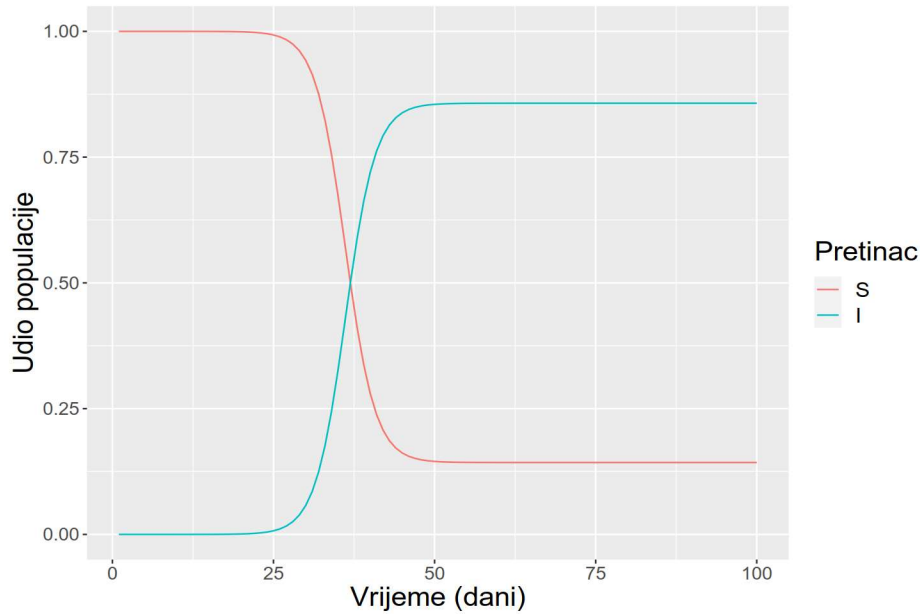
$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) + \gamma I(t) \quad (2.2.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \quad (2.2.2)$$

gdje je β stopa infekcije, a γ stopa oporavka od bolesti. Broj osoba osjetljivih na bolest u trenutku t smanjuje se za $\beta S(t)I(t)$ osoba dok se istovremeno povećava za broj oporavljenih osoba $\gamma I(t)$, koje se vraćaju u grupu osjetljivih jer nisu razvile otpornost na bolest. Broj inficiranih osoba u populaciji se povećava za $\beta S(t)I(t)$ osoba te se istovremeno smanjuje za $\gamma I(t)$ osoba koje su se oporavile od bolesti.

Za ilustraciju SIS modela koristit ćemo populaciju veličine $N = 4058165$, stopu infekcije $\beta = 0.5$ te stopu oporavka od bolesti $\gamma = \frac{1}{14}$. Grafički prikaz spomenutog modela nalazi se na Slici 6.

²Bez nataliteta, mortaliteta i migracija.



Slika 6: Grafički prikaz SIS modela

Uvrštavanjem jednakosti $S(t) = N - I(t)$ u jednadžbu (2.2.2) dobivamo:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \beta(N - I(t))I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dI}{dt} &= I(t)[\beta(N - I(t)) - \gamma]. \end{aligned} \quad (2.2.3)$$

Ravnotežno stanje sustava (*eng. equilibrium*), $\frac{dI}{dt} = 0$, postiže se u dva slučaja [13, 19]:

1. $I(t) = 0$, odnosno kada nema zaraženih osoba u populaciji pa je točka ravnoteže bez bolesti (DFE, *eng. disease-free equilibrium*) jednaka $(S, I) = (N, 0)$,
2. $\beta(N - I(t)) - \gamma = 0$, iz čega dobijemo

$$I(t) = N - \frac{\gamma}{\beta}.$$

Točka ravnoteže kada je bolest endemska, odnosno kada se trajno zadržava u populaciji (EE, *eng. endemic equilibrium*) je $(S, I) = (\frac{\gamma}{\beta}, N - \frac{\gamma}{\beta})$.

Izlučivanjem stope infekcije β iz diferencijalne jednadžbe (2.2.3) te uz oznaku $A = N - \frac{\gamma}{\beta}$, dobivamo sljedeću diferencijalnu jednadžbu:

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(t) \left(N - \frac{\gamma}{\beta} - I(t) \right) = \beta I(t)(A - I(t)).$$

Gornju diferencijalnu jednadžbu možemo riješiti pomoću supstitucije $I(t) = \frac{1}{y}$ [14]. Sređivanjem diferencijalne jednadžbe dobivamo sljedeći izraz:

$$\int \frac{dy}{1 - Ay} = \beta \int dt.$$

Integriranjem dobivamo:

$$y = \frac{1 + Ce^{-A\beta t}}{A}.$$

Vraćanjem supstitucije dobivamo opće rješenje:

$$I(t) = \frac{A}{1 + Ce^{-A\beta t}}, \quad C \in \mathbb{R}. \quad (2.2.4)$$

Uvrstimo li početni uvjet $I(0) = I_0$, dobivamo izraz za konstantu

$$C = \frac{A - I_0}{I_0}.$$

Uvrštavanjem konstante i $A = N - \frac{\gamma}{\beta}$ u opće rješenje (2.2.4) dobivamo

$$I(t) = \frac{(\beta N - \gamma)I_0}{\beta I_0(1 - e^{-(\beta N - \gamma)t}) + (\beta N - \gamma)e^{-(\beta N - \gamma)t}}.$$

Kako bismo vidjeli kako se broj zaraženih osoba u populaciji *ponaša* kroz vrijeme, promatrat ćemo limes funkcije $I(t)$ kada t teži beskonačnosti, tj. $t \rightarrow \infty$. U slučaju da je $\beta N - \gamma > 0$, onda je

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

Ako je $\beta N - \gamma \leq 0$, onda je

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

U SIS modelu osnovni reproduktivni broj istog je oblika kao kod SIR modela, $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$. Prema tome, ukoliko je $\mathcal{R}_0 > 1$, onda je

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = N - \frac{\gamma}{\beta}$$

te bolest ostaje u populaciji i može doći do epidemije.

S druge strane, ako je $\mathcal{R}_0 \leq 1$, onda je

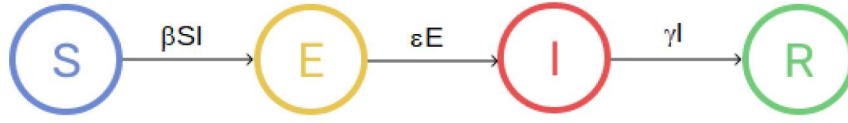
$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0,$$

odnosno broj zaraženih s vremenom opada u nulu te neće doći do epidemije.

2.3 SEIR model

Kod mnogih zaraznih bolesti postoji period inkubacije virusa (*eng. exposed period*) prije nego što zaražena osoba razvije simptome bolesti i može prenijeti virus na druge pojedince u populaciji. Takve bolesti su teški akutni respiratorni sindrom (*SARS*) te mnoge dječje zarazne bolesti poput ospica, rubeole i vodenih kozica, koje imaju visok osnovni reprodukcijski broj te kratak period infekcije [13, 1].

Model koji uključuje period inkubacije naziva se SEIR model (*eng. susceptible-exposed-infected-recovered*). Uz pretince osjetljivih (S), zaraznih (I) i oporavljenih (R), osobe iz populacije svrstavaju se i u pretinac izloženih (*eng. exposed*) koji se označava sa E. Nakon ulaska virusa u populaciju, osjetljive osobe postanu izložene tom virusu te prolaze kroz period inkubacije. Kada se pojave simptomi bolesti, osobe prelaze u pretinac zaraznih, a nakon stjecanja imuniteta prelaze u pretinac oporavljenih. Pretinci i mogući smjer prijelaza pojedinca između istih prikazan je na Slici 7.



Slika 7: Ilustracija odjeljaka SEIR modela i smjer prijelaza pojedinca među odjeljcima

Broj osoba iz populacije osjetljivih na virus u trenutku t označavamo sa $S(t)$, broj pojedinaca koji se nalaze u periodu inkubacije u trenutku t označavamo sa $E(t)$, dok broj zaraženih i oporavljenih osoba u vremenu t označavamo, redom, sa $I(t)$ i $R(t)$. Ukupan broj osoba u populaciji označavamo sa $N(t)$ te vrijedi da je

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

S obzirom da ćemo razmotriti model bez demografskih obilježja, populacija će biti konstantna te će vrijediti

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

Odgovarajući sustav diferencijalnih jednadžbi za SEIR model jest sljedeći [5]:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) \quad (2.3.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta S(t)I(t) - \varepsilon E \quad (2.3.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - \gamma I \quad (2.3.3)$$

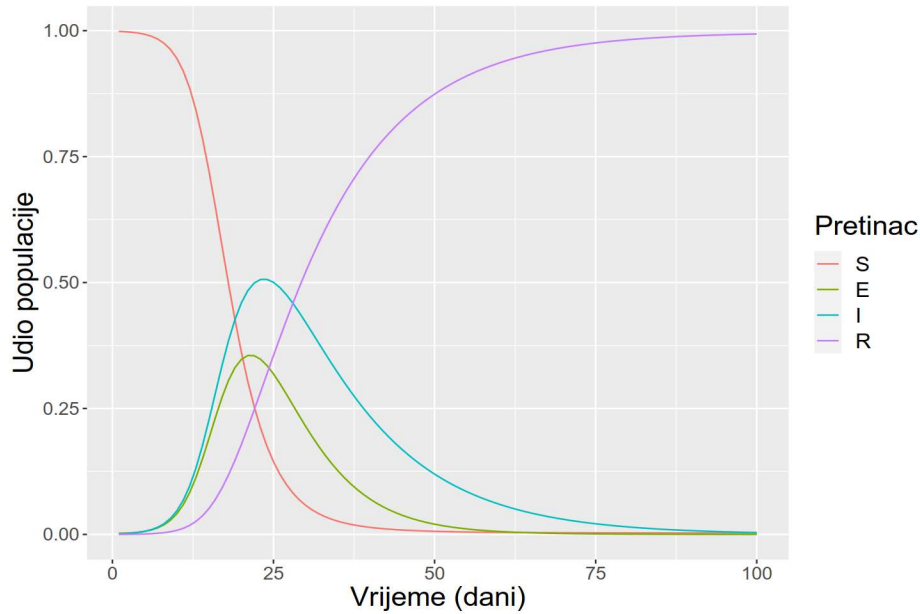
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad (2.3.4)$$

gdje je β stopa infekcije, γ stopa oporavka od bolesti, a ε stopa inkubacije virusa. Sustav promatramo uz početne uvjete

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

Broj osjetljivih osoba u vremenu t smanjuje se za $\beta S(t)I(t)$. Promjena broja pojedinaca koji se nalaze u periodu inkubacije u vremenu t jednaka je razlici broja pojedinaca koji su bili u kontaktu sa virusom te broju pojedinaca koji su razvili simptome tijekom tog perioda te postali zarazni. Nakon što od broja zaraznih pojedinaca εE oduzmemo pojedince koji su se od bolesti oporavili (γI), dobijemo konačan broj inficiranih osoba u populaciji.

SEIR model ilustrirat ćemo na populaciji veličine $N = 4058165$, uz stopu infekcije $\beta = 0.5$, stopu inkubacije $\varepsilon = \frac{1}{7}$ te stopu oporavka od bolesti $\gamma = \frac{1}{14}$. Pretpostavljeni broj izloženih je $E(0) = 9000$, a zaraženih $I(0) = 4500$. Grafički prikaz SEIR modela nalazi se na Slici 8.



Slika 8: Grafički prikaz SEIR modela

Zbrojimo li diferencijalne jednadžbe (2.3.2) i (2.3.3), dobivamo

$$\frac{d(E + I)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t).$$

Pogledamo li dobiveni sustav diferencijalnih jednadžbi:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{d(E + I)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I, \end{aligned}$$

možemo primijetiti da je jednak sustavu diferencijalnih jednadžbi SIR modela, opisanom jednadžbama (2.1.3) - (2.1.8) u Poglavlju 2.1. S obzirom na taj zaključak, daljnja analiza SEIR modela provodi se jednako kao analiza SIR modela u Poglavlju 2.1.2, uz zamjenu pretinca I sa $E + I$. Dakle, umjesto uzimanja broja zaraženih osoba kao varijable, u analizi modela koristit ćemo ukupan broj osoba koje su imale kontakt sa virusom, bez obzira na to mogu li prenositi virus na druge ili ne [5]. Posljedično tomu je i osnovni reprodukcijski broj jednak i za SEIR model iznosi

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}.$$

Promotrimo jednadžbu (2.3.2) i broj osoba koji se nalaze u periodu inkubacije $E(t)$. Ako $\varepsilon E(t)$ postane zarazno i napusti grupu virusu izloženih osoba u vremenu t , imamo

$$E'(t) = -\varepsilon E(t). \tag{2.3.5}$$

Rješavanjem diferencijalne jednačbe (2.3.5) dobivamo

$$\int \frac{dE}{E(t)} = -\varepsilon \int dt$$

$$\ln(E(t)) = -\varepsilon E(t) + \ln c, \quad c \in \mathbb{R}$$

$$E(t) = ce^{-\varepsilon t}.$$

Uvrštavanjem početnog uvjeta $E(0) = E_0$ slijedi

$$E(t) = E_0 e^{-\varepsilon t}. \quad (2.3.6)$$

Iz relacije (2.3.6) zaključujemo da će nakon vremena t broj osoba u periodu inkubacije eksponencijalno porasti, odnosno iznositi će $E_0 e^{-\varepsilon t}$. Prema tome, broj osoba koji su postali zarazni u vremenu t bit će

$$E_0 - E(t) = E_0 - E_0 e^{-\varepsilon t} = E_0(1 - e^{-\varepsilon t}).$$

Postotna promjena broja izloženih osoba od trenutka 0 do trenutka t je

$$\frac{E_0 - E(t)}{E_0} = 1 - e^{-\varepsilon t}.$$

Iz toga slijedi da je očekivana duljina perioda inkubacije jednaka

$$\int_0^\infty e^{-\varepsilon t} dt = \frac{1}{\varepsilon}.$$

Kod nekih bolesti moguć je prijenos virusa tijekom perioda inkubacije, dok je osoba u asimptotskoj fazi. Takav slučaj modelira se na način da se infektivnost u periodu inkubacije reducira za faktor κ , koji predstavlja udio asimptotskih osoba koji mogu prenijeti virus. Sustav diferencijalnih jednačbi koji opisuju takav model je sljedeći [5]:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)(I(t) + \kappa E(t)) \quad (2.3.7)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta S(t)(I(t) + \kappa E(t)) - \varepsilon E \quad (2.3.8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E - \gamma I \quad (2.3.9)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (2.3.10)$$

Broj osjetljivih osoba će se smanjivati kontaktom sa zaraženom osobom ili kontaktom sa izloženom osobom.

Kada asimptomatska osoba koja je bila izložena virusu dođe u kontakt sa potpuno osjetljivom populacijom, može stupiti u kontakt sa βN osoba tijekom perioda inkubacije $\frac{1}{\varepsilon}$. Međutim, neće svaki kontakt dovesti do prijenosa virusa, već udio od κ tih kontakata pa je broj novozaraženih jednak $\frac{\varepsilon \beta N}{\kappa}$. Kada ista osoba postane zarazna, ona može stupiti u kontakt sa βN osoba tijekom infektivnog perioda $\frac{1}{\gamma}$. Broj novozaraženih je tada jednak $\frac{\beta N}{\gamma}$. Sumiranjem ova dva broja novozaraženih osoba dobivamo osnovni reproduktivni broj ovog modela:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\kappa \beta N}{\varepsilon} + \frac{\beta N}{\gamma},$$

odnosno broj osoba koje može zaraziti jedna virusu izložena osoba kada uđe u potpuno osjetljivu populaciju. S obzirom da u SEIR modelu svi novoizaraženi članovi populacije najprije prelaze u pretinac izloženih, a potom u pretinac zaraženih, osnovni reproduktivni broj predstavlja broj novih članova pretinca izloženih (E).

Kao i kod SIR modela, relaciju konačnog obujma epidemije možemo izvesti i za SEIR model [5]. Zbrajanjem diferencijalnih jednačbi (2.3.1) - (2.3.3) dobivamo

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dE}{dt} + \frac{dI}{dt} = -\gamma I(t).$$

Integracijom po t u granicama od 0 do ∞ imamo

$$S(\infty) - S(0) + E(\infty) - E(0) + I(\infty) - I(0) = -\gamma \int_0^{\infty} I(t) dt.$$

Može se pokazati da $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ i $\lim_{t \rightarrow \infty} E(t) = 0$, odnosno da će virus nestati iz populacije u jednom trenutku. Iz tog rezultata i $N = S(0) + E(0) + I(0)$ slijedi

$$N - S(0) = \gamma \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (2.3.11)$$

Nadalje, integracijom diferencijalne jednačbe (2.3.9) po t u granicama od 0 do ∞ dobivamo

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} dI &= \varepsilon \int_0^{\infty} E(t) dt - \gamma \int_0^{\infty} I(t) dt \\ \varepsilon \int_0^{\infty} E(t) dt &= \gamma \int_0^{\infty} I(t) dt - I_0. \end{aligned} \quad (2.3.12)$$

U sljedećem koraku podijelimo jednačbu (2.3.7) sa $S(t)$ te integriramo po t u granicama od 0 do ∞ :

$$\int_0^{\infty} \frac{dS}{S(t)} = \int_0^{\infty} (-\beta I(t) - \beta \kappa E(t)) dt,$$

nakon čega dobivamo

$$\ln \frac{S_0}{S_{\infty}} = \beta \int_0^{\infty} I(t) dt + \beta \kappa \int_0^{\infty} E(t) dt.$$

Uvrštavanjem rezultata (2.3.11) i (2.3.12) u gornju jednakost te sređivanjem dobivamo relaciju konačnog obujma epidemije:

$$\begin{aligned} \ln \frac{S_0}{S_{\infty}} &= \left(\frac{\beta N}{\gamma} + \frac{\beta \kappa N}{\varepsilon} \right) \left(1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right) - \frac{\beta \kappa I_0}{\varepsilon} \\ &= \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right) - \frac{\beta \kappa I_0}{\varepsilon}. \end{aligned}$$

Primijetimo da se u relaciji konačnog obujma pojavljuje član $\frac{\beta \kappa I_0}{\varepsilon}$. Kako bi se isti izostavio iz relacije, potrebno je pretpostaviti da je $I_0 = 0$. Međutim, kako bi model imao smisla, moramo pretpostaviti da na početku promatranog perioda u populaciji ima izloženih osoba, odnosno da je $E_0 > 0$. Na taj način dobivamo relaciju konačnog obujma u sljedećem obliku:

$$\ln \frac{S_0}{S_{\infty}} = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right).$$

S obzirom da je desna strana relacije nenegativna, takva mora biti i lijeva strana. Iz toga zaključujemo da je $S_{\infty} > 0$, odnosno da će jedan dio populacije izbjeći zarazu virusom.

3 Stohastički modeli

Drugi način modeliranja epidemioloških podataka je pomoću slučajnih procesa. Slučajan proces je familija slučajnih varijabli $\{X(t) : t \in T\}$, gdje slučajna varijabla $X(t)$ predstavlja stanje sustava u vremenu t , a T skup čiji se elementi interpretiraju u terminima vremena. Ukoliko je skup T prebrojiv i vremenski razmaci su pravilno raspoređeni, govorimo o slučajnom procesu u diskretnom vremenu. Ukoliko je skup T jednak intervalu $[0, \infty)$, riječ je o slučajnom procesu u neprekidnom vremenu. U modeliranju bolesti, skup stanja slučajnog procesa je diskretan³ jer se proučava broj osjetljivih, zaraženih te oporavljenih osoba u populaciji. Kod širenja bolesti, prirodno je promatrati da će stanje pojedinca, odnosno broj zaraženih osoba, u sljedećem trenutku ovisiti o stanju u kojem se osoba trenutno nalazi te će biti neovisno o prošlim stanjima. Slučajan proces koji opisuje ovakvo ponašanje sustava naziva se Markovljev lanac. Da bi lanac bio Markovljev, mora zadovoljavati Markovljevo svojstvo (*eng. memoryless property*) koje nam upravo govori da je za predviđanje budućeg stanja (budućeg broja zaraženih osoba), potrebna informacija o trenutnom stanju sustava (trenutnan broj zaraženih). Ovo svojstvo čini Markovljeve lance vrlo korisnim alatom u modeliranju pojava koje se prirodno događaju. U nastavku, opisani su stohastički SIS i SIR modeli modelirani Markovljevim lancima u diskretnom i neprekidnom vremenu [12, 18].

3.1 Stohastički modeli modelirani Markovljevim lancima u diskretnom vremenu

3.1.1 SIS model

Stohastički SIS model modeliran diskretnim Markovljevim lancima temelji se na determinističkom modelu opisanom u poglavlju 2.2, uz prisutnost demografskih elemenata (rodnosti). Sustav diferencijalnih jednadžbi koje opisuju takav proces ima oblik

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) + (\mu + \gamma)I(t) \quad (3.1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t), \quad (3.1.2)$$

gdje je $\beta > 0$ stopa infekcije, $\gamma > 0$ stopa oporavka te $\mu \geq 0$ stopa rodnosti, uz pretpostavku da je stopa rodnosti jednaka stopi smrtnosti tako da je veličina populacije konstantna [6]. Osnovni reprodukcijanski broj jednak je

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

Označimo sa $\mathcal{S}(t)$ i $\mathcal{I}(t)$ diskretne slučajne varijable koje opisuju broj osjetljivih i zaraženih osoba u populaciji u vremenu $t \in T = \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ [6].

U SIS modelu bit će dovoljno promatrati samo slučajnu varijablu $\mathcal{I}(t)$ jer vrijedi da je $\mathcal{S}(t) = N - \mathcal{I}(t)$, gdje je N konstantna veličina populacije. Slučajan proces

$$\{\mathcal{I}(t), t \in T\} \quad (3.1.3)$$

ima distribuciju

$$p_i(t) = P(\mathcal{I}(t) = i),$$

³Slučajni procesi s diskretnim skupom stanja nazivaju se lancima.

koja predstavlja vjerojatnost da se proces u trenutku t nađe u stanju $i \in S$, gdje je $S = \{0, 1, 2, \dots, N\}$, $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ i vrijedi da je $\sum_{i=0}^N p_i(t) = 1$, gdje je $p(t) = (p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t))^T$ vektor vjerojatnosti slučajnog procesa (3.1.3).

Kako bi proces bio Markovljev lanac, treba zadovoljavati Markovljevo svojstvo

$$P(\mathcal{I}(t + \Delta t) = i_{n+1} | \mathcal{I}(0) = i_0, \mathcal{I}(\Delta t) = i_1, \dots, \mathcal{I}(t) = i_n) = P(\mathcal{I}(t + \Delta t) = i_{n+1} | \mathcal{I}(t) = i_n),$$

odnosno, broj zaraženih osoba u vremenu $t + \Delta t$ ovisit će samo o broju zaraženih u prethodnom trenutku t . Da bi se mogao formulirati model, potrebno je definirati odnos između stanja procesa u trenutku t i stanja procesa u trenutku $t + \Delta t$. Zbog toga definiramo prijelazne vjerojatnosti iz stanja i u stanje j tijekom vremenskog intervala Δt :

$$p_{ji}(t + \Delta t, t) = P(\mathcal{I}(t + \Delta t) = j | \mathcal{I}(t) = i).$$

S obzirom da je deterministički SIS model neovisan o vremenu, takav je i stohastički model modeliran Markovljevim lancima. Za takav proces kažemo da je homogen i pišemo $p_{ji}(\Delta t)$, što znači da prijelazna vjerojatnost ovisi samo o duljini intervala, a ne o vremenu t . Kako bi se model dodatno pojednostavio, pretpostavit ćemo da je vremenski interval dovoljno mali da se u tom intervalu broj inficiranih može povećati ili smanjiti za najviše jedan ili ostati isti, odnosno imamo slučajeve

$$i \rightarrow i + 1, \quad i \rightarrow i - 1, \quad i \rightarrow i.$$

Prijelazne vjerojatnosti iz stanja i u stanje j stohastičkog SIS modela u formi Markovljevog lanca su [6]:

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \beta i(N - i)\Delta t, & j = i + 1 \\ (\mu + \gamma)i\Delta t, & j = i - 1 \\ 1 - [\beta i(N - i) + (\mu + \gamma)i]\Delta t, & j = i \\ 0, & \text{inače.} \end{cases}$$

Dakle, vjerojatnost nove infekcije, $i \rightarrow i + 1$, je $\beta i(N - i)\Delta t$. Vjerojatnost oporavka (ili smrti), $i \rightarrow i - 1$, je $(\mu + \gamma)i\Delta t$. Vjerojatnost da stanje ostane nepromijenjeno (istovremeno rađanje i umiranje), $i \rightarrow i$, jednaka $1 - [\beta i(N - i) + (\mu + \gamma)i]\Delta t$.

Označimo li sa $b_i = \beta i(N - i)$ i $d_i = (\mu + \gamma)i$, imamo:

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} b_i\Delta t, & j = i + 1 \\ d_i\Delta t, & j = i - 1 \\ 1 - [b_i + d_i]\Delta t, & j = i \\ 0, & \text{inače.} \end{cases}$$

Kako bi osigurali da se svaka prijelazna vjerojatnost nalazi u intervalu $[0, 1]$, duljina intervala Δt mora biti dovoljno mala tako da vrijedi

$$\max_{i \in \{1, \dots, N\}} \{[b_i + d_i]\Delta t\} \leq 1.$$

Pomoću prijelaznih vjerojatnosti možemo formulirati matricu prijelaza stohastičkog SIS procesa $\{\mathcal{I}(t), t \in (0, \infty)\}$ modeliranog Markovljevim lancima u diskretnom vremenu [6]:

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

Može se primijetiti da je $p_{(0,0)}(\Delta t) = 1$, što znači da ako u jednom trenutku nema zaraženih pojedinaca, neće ih biti niti u sljedećem trenutku pa neće doći ni do epidemije. Dakle, kada se sustav jednom nađe u stanju $i = 0$, iz tog stanja ne može prijeći ni u jedno drugo stanje pa se takvo stanje naziva apsorbirajuće stanje sustava, dok se preostala stanja $i \in \{1, 2, \dots, N\}$ nazivaju prijelaznim stanjima te se iz njih može prijeći u neko drugo stanje.

Uz dani početni vektor vjerojatnosti $p(0)$ i matricu prijelaznih vjerojatnosti Π , vektor vjerojatnosti $p(\Delta t)$ možemo napisati u obliku

$$p(\Delta t) = \Pi(\Delta t)p(0).$$

Računamo li vektor vjerojatnosti iterativno za svaki trenutak t , dobivamo da je

$$p(\Delta t) = \Pi^n(\Delta t)p(0).$$

Vjerojatnost da se proces u trenutku $t + \Delta t$ nađe u stanju i , odnosno da bude i zaraženih, računa se pomoću sljedeće rekurzije:

$$p_i(t + \Delta t) = p_{i-1}(t)b_{i-1}\Delta t + p_{i+1}(t)d_i(t)\Delta t + p_i(t)[1 - (b_i + d_i)\Delta t], \quad (3.1.4)$$

za $i = 1, 2, \dots, N$. Pomoću matrice prijelaza i vektora vjerojatnosti prethodna rekurzija se može zapisati na sljedeći način:

$$p(t + \Delta t) = \Pi(\Delta t)p(t) = \Pi^{n+1}(\Delta t)p(0).$$

Očekivano stanje procesa $\{\mathcal{I}(t), t \in T\}$ u trenutku t računamo kao

$$E(\mathcal{I}(t)) = \sum_{i=1}^N ip_i(t),$$

pa se očekivano stanje procesa u trenutku $t + \Delta t$ može odrediti pomoću rekurzije (3.1.4):

$$\begin{aligned} E(\mathcal{I}(t + \Delta t)) &= \sum_{i=0}^N ip_i(t + \Delta t) \\ &= \sum_{i=1}^N ip_{i-1}(t)b_{i-1}(t)\Delta t + \sum_{i=0}^{N-1} ip_{i+1}(t)d_{i+1}(t)\Delta t + \sum_{i=0}^N ip_i(t) \\ &\quad - \sum_{i=0}^N ip_i(t)b_i(t)\Delta t - \sum_{i=0}^N ip_i(t)d_i\Delta t. \end{aligned}$$

Sređivanjem gornjeg izraza i uvrštavanjem stvarnih vrijednosti za b_i i d_i , dobivamo:

$$\begin{aligned} E(\mathcal{I}(t + \Delta t)) &= E(\mathcal{I}(t)) + \sum_{i=0}^N p_i(t) \beta i(N - i) \Delta t - \sum_{i=0}^N i^2 p_i(t) (\mu + \gamma) \Delta t \\ &= E(\mathcal{I}(t)) + (\beta N - (\mu + \gamma)) E(\mathcal{I}(t)) \Delta t - \beta E(\mathcal{I}^2(t)) \Delta t \end{aligned}$$

Iz gornjeg izraza uočavamo da očekivano stanje sustava ovisi o momentu drugog reda. S obzirom da vrijedi $E(\mathcal{I}^2(t)) \geq E^2(\mathcal{I}(t))$, imamo sljedeću nejednakost [6]:

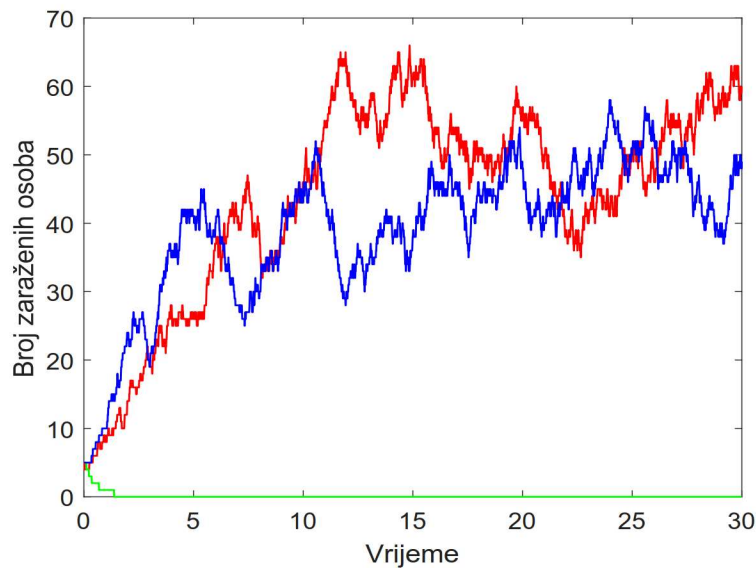
$$\frac{E(\mathcal{I}(t + \Delta t)) - E(\mathcal{I}(t))}{\Delta t} \leq [\beta - (\mu + \gamma)] E(\mathcal{I}(t)) - \beta E^2(\mathcal{I}(t)).$$

Kako $\Delta t \rightarrow 0$,

$$\begin{aligned} \frac{dE(\mathcal{I}(t))}{dt} &\leq [\beta - (\mu + \gamma)] E(\mathcal{I}(t)) - \beta E^2(\mathcal{I}(t)) \\ &= \beta [N - E(\mathcal{I}(t))] E(\mathcal{I}(t)) - (\mu + \gamma) E(\mathcal{I}(t)). \end{aligned} \quad (3.1.5)$$

Primijetimo da je desna strana izraza (3.1.5) jednaka diferencijalnoj jednadžbi za $I(t)$ u (3.1.2), uz zamjenu $I(t)$ i $S(t)$ sa $E(\mathcal{I}(t))$ i $N - E(\mathcal{I}(t))$, redom. Iz toga se može zaključiti da je promjena očekivanja slučajne varijable $\mathcal{I}(t)$ stohastičkog SIS modela manja od promjene broja zaraženih osoba $I(t)$ procijenjenih determinističkim SIS modelom.

U nastavku ćemo grafički prikazati simulaciju modela, odnosno prikazat ćemo kretanje broja zaraženih osoba u odnosu na vrijeme. Simulacije su izrađene u programskom jeziku MATLAB, uz korištenje pseudokodova i pristupa opisanih u [6] i [12]. Pretpostavimo da je u populaciji veličine $N = 100$ izbila bolest te je inicijalno zaraženo 5 osoba. Stopa infekcije je $\beta = 0.01$, dok su stopa oporavka i stopa rodnosti, redom, $\gamma = 0.25$ i $\mu = 0.25$. Vremenski interval je $\Delta t = 0.01$. Tri trajektorije simulacije stohastičkog SIS modela prikazane su na Slici 9.



Slika 9: Stohastički SIS model modeliran Markovljevim lancima u diskretnom vremenu

Broj zaraženih osoba u populaciji povećao se s vremenom u simulacijama označenim plavom i crvenom bojom te varira između 30 i 65 osoba. Do kraja vremena promatranja, broj zaraženih se ustalio na 60 (crvena) i 50 (plava) osoba. Nasuprot tomu, trajektorija u zelenoj boji indicira da se broj zaraženih smanjivao s vremenom te je bolest vrlo brzo nestala iz populacije.

3.1.2 SIR model

Stohastički SIR model modeliran diskretnim Markovljevim lancima temelji se na determinističkom SIR modelu opisanom u poglavlju 2.1, uz prisutnost demografskih obilježja. Sustav diferencijalnih jednadžbi spomenutog determinističkog modela je sljedeći:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta S(t)I(t) + \mu(I(t) + R(t)) \\ \frac{dI}{dt} &= \beta S(t)I(t) - (\mu + \gamma)I(t) \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I(t) - \mu R(t),\end{aligned}$$

gdje je $\beta > 0$ stopa infekcije, $\gamma > 0$ stopa oporavka, a $\mu \geq 0$ stopa rodnosti, uz pretpostavku da su stopa rodnosti i smrtnosti jednake tako da je veličina populacije konstantna [6]. Neka su $\mathcal{S}(t)$, $\mathcal{I}(t)$ i $\mathcal{R}(t)$ diskretne slučajne varijable koje označavaju, redom, broj osjetljivih, zaraženih te oporavljenih osoba u vremenu $t \in T = \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$. Za stohastički SIR model bit će dovoljno promatrati slučajne varijable $\mathcal{S}(t)$ i $\mathcal{I}(t)$ jer je veličina populacije konstantna pa vrijedi $\mathcal{R}(t) = N - \mathcal{S}(t) - \mathcal{I}(t)$. Dakle, promatramo dvodimenzionalni slučajni proces $\{(\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t)), t \in T\}$, s distribucijom [6]

$$p_{(s,i)}(t) = P(\mathcal{S}(t) = s, \mathcal{I}(t) = i),$$

što predstavlja vjerojatnost da se proces u trenutku t nađe u stanju $(s, i) \in S$, gdje je $S = \{(s, i) : s, i \in \{0, 1, \dots, N\}\}$, tj. da u trenutku t ima s osjetljivih i i zaraženih osoba u populaciji. Prijelazne vjerojatnosti definirane su sa

$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(\Delta t) = P((\Delta \mathcal{S}, \Delta \mathcal{I}) = (k, j) | (\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t)) = (s, i)),$$

što predstavlja vjerojatnost da se tijekom vremenskog intervala Δt broj osjetljivih pojedinaca promijeni za k , a broj zaraženih za j , pri čemu je $\Delta \mathcal{S} = \mathcal{S}(t + \Delta t) - \mathcal{S}(t)$, a $\Delta \mathcal{I} = \mathcal{I}(t + \Delta t) - \mathcal{I}(t)$. Vremenski interval Δt treba biti dovoljno kratak tako da se tijekom tog intervala broj osjetljivih ili zaraženih promijeni za najviše 1, ali i da se vjerojatnosti nalaze u intervalu $[0, 1]$. Prijelazne vjerojatnosti su [6]:

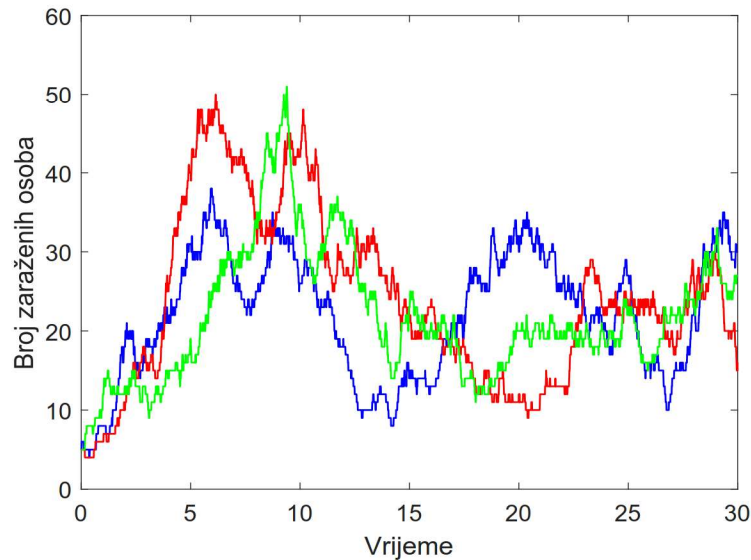
$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(\Delta t) = \begin{cases} \beta si \Delta t, & (k, j) = (-1, 1) \\ \gamma i \Delta t, & (k, j) = (0, -1) \\ \mu i \Delta t, & (k, j) = (1, -1) \\ \mu(N - s - i) \Delta t, & (k, j) = (1, 0) \\ 1 - [\beta si + \gamma i + \mu(N - s)] \Delta t, & (k, j) = (0, 0) \\ 0, & \text{inače.} \end{cases}$$

Iz gornje definicije vjerojatnosti možemo zaključiti da je stanje $(N, 0)$ apsorbirajuće jer je $p_{(N,0), (N,0)}(\Delta t) = 1$, a da su sva ostala stanja prijelazna. S obzirom da su stanja sustava u

ovome modelu predstavljena kao uređeni parovi, nije jednostavno zapisati matricu prijelaznih vjerojatnosti jer je reda $N^2 \times N^2$. Vjerojatnost da se proces u trenutku $t + \Delta t$ nađe u stanju (s, i) može se odrediti pomoću rekurzije [6]:

$$\begin{aligned}
 p_{(s,i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1,i-1)}(t)\beta(i-1)(s+1)\Delta t + p_{(s,i+1)}(t)\gamma(i+1)\Delta t \\
 & + p_{(s-1,i+1)}(t)\mu(i+1)\Delta t + p_{(s-1,i)}(t)\mu(N-s+1-i)\Delta t \\
 & + p_{(s,i)}(t)[1 - (\beta is + \gamma i + \mu(N-s))\Delta t].
 \end{aligned}$$

Pretpostavimo da je u populaciji veličine $N = 100$ izbila bolest te je inicijalno zaraženo 5 osoba. Stopa infekcije je $\beta = 0.01$, dok su stopa oporavka i stopa rodnosti, redom, $\gamma = 0.25$ i $\mu = 0.25$. Vremenski interval je $\Delta t = 0.01$. Na temelju navedenih podataka, simuliramo tri trajektorije stohastičkog SIR modela koje opisuju kretanje broja zaraženih osoba u populaciji u odnosu na vrijeme. Grafički prikaz simulacije može se vidjeti na Slici 10. Simulacije su izrađene u programskom jeziku MATLAB, uz korištenje pseudokodova i pristupa opisanih u [6] i [12].



Slika 10: Stohastički SIR model modeliran Markovljevim lancima u diskretnom vremenu

Ponašanje trajektorija na gornjem prikazu sugerira da se broj zaraženih smanjuje nakon što bolest dostigne svoj maksimum, ali i da se broj zaraženih može ponašati sezonalno, odnosno da opet može doći do povećanja broja zaraženih.

3.2 Vjerojatnost širenja bolesti

Do izbijanja epidemije dolazi kada se brzo poveća broj zaraženih osoba u populaciji. Kako bismo procijenili vjerojatnost izbijanja epidemije, koristit ćemo model slučajne šetnje.

Neka je $\mathcal{I}(t)$ slučajna varijabla stohastičkog modela, a $S = \{0, 1, 2, \dots\}$ skup stanja od kojih je 0 apsorbirajuće, a sva ostala su prijelazna stanja. Ako je $\mathcal{I}(t) = i$, onda se stanje može povećati za 1 uz vjerojatnost p (korak udesno) ili smanjiti za 1 uz vjerojatnost q (korak ulijevo). Vjerojatnost da se sustav nađe u stanju 0, ako je krenuo iz stanja $i_0 > 0$ jest

$$P(\mathcal{I}(t) = 0) = \begin{cases} 1, & p \leq q \\ \left(\frac{q}{p}\right)^{i_0}, & p > q. \end{cases}$$

Iz definicija prijelaznih vjerojatnosti SIS i SIR stohastičkih modela u obliku diskretnog Markovljevog lanca dobije se da je

$$p = \beta i(N - i)\Delta t \quad \text{i} \quad q = (\mu + \gamma)i\Delta t.$$

Uz pretpostavku da je $\beta = \frac{b}{N}$, gdje b predstavlja broj kontakata u jedinici vremena, imamo da je

$$p = \left(b - \frac{bi}{N}\right) i\Delta t.$$

U slučaju kada imamo dovoljno veliku populaciju, odnosno kada $N \rightarrow \infty$, $p = bi\Delta t$, pa je vjerojatnost da sustav bude u stanju 0 sljedeća:

$$P(\mathcal{I}(t) = 0) = \begin{cases} 1, & \frac{b}{\mu + \gamma} \leq 1 \\ \left(\frac{\mu + \gamma}{b}\right)^{i_0}, & \frac{b}{\mu + \gamma} > 1. \end{cases} \quad (3.2.1)$$

Kada $N \rightarrow \infty$, primijetimo da je $\frac{b}{\mu + \gamma}$ osnovni reproduktivni broj pa je

$$P(\mathcal{I}(t) = 0) = \begin{cases} 1, & \mathcal{R}_0 \leq 1 \\ \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)^{i_0}, & \mathcal{R}_0 > 1, \end{cases}$$

što predstavlja vjerojatnost da u nekom vremenskom intervalu sustav dođe u stanje bez zaraženih osoba. Kako bismo pronašli vjerojatnost izbijanja epidemije, potrebno je promotriti vjerojatnost suprotnog događaja, a ta vjerojatnost je tada

$$\text{Vjerojatnost izbijanja epidemije} = \begin{cases} 0, & \mathcal{R}_0 \leq 1 \\ 1 - \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)^{i_0}, & \mathcal{R}_0 > 1. \end{cases}$$

3.3 Stohastički modeli modelirani Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu

Za modeliranje sustava kod kojih proces ostaje u jednom stanju proizvoljno dugo vremena prije nego prijeđe u sljedeće stanje, koriste se Markovljevi lanci u neprekidnom vremenu. Neka je

$$\{X(t), t \in T\} \quad (3.3.1)$$

slučajan proces u neprekidnom vremenu $t \in T = [0, \infty)$ s diskretnim skupom stanja $S \subset \{0, 1, 2, \dots, N\}$. Slučajan proces (3.3.1) je Markovljev lanac u neprekidnom vremenu ako za bilo koji vremenski niz $t_0, t_1, \dots, t_{n-1}, t_n, s, t$ takav da je $t_0 < t_1 < \dots < t_{n-1} < t_n < s < t$, ispunjava Markovljevo svojstvo

$$\begin{aligned} p_{ji}(\Delta t) &= P(X(t) = j | X(s) = i, X(t_n) = i_n, \dots, X(t_0) = i_0) \\ &= P(X(t) = j | X(s) = i), \quad \Delta t = t - s, \end{aligned} \quad (3.3.2)$$

odnosno ako proces u trenutku t ovisi samo o stanju procesa u prethodnom trenutku s . Kod slučajnih procesa u neprekidnom vremenu, prijelaz iz jednoga u drugo stanje ne događa se u nekom točno određenom vremenskom intervalu, već nasumično u bilo kojem trenutku.

3.3.1 SIS model

Stohastički SIS model modeliran Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu je slučajan proces $\{\mathcal{I}(t), t \in [0, \infty)\}$ uz pridružen mu vektor vjerojatnosti $p(t) = (p_0(t), \dots, p_N(t))^T$, gdje je

$$p_i(t) = P(\mathcal{I}(t) = i).$$

S obzirom da je proces modeliran Markovljevim lancima, mora zadovoljavati Markovljevo svojstvo:

$$P(\mathcal{I}(t_{n+1}) | \mathcal{I}(t_0), \mathcal{I}(t_1), \dots, \mathcal{I}(t_n)) = P(\mathcal{I}(t_{n+1}) | \mathcal{I}(t_n)),$$

za bilo koji vremenski niz takav da je $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_n < t_{n+1}$. Prijelazne vjerojatnosti u ovome modelu odnose se na infinitezimalne prijelazne vjerojatnosti koje su definirane na dovoljno malenom vremenskom intervalu Δt . Iz tog razloga se u definiciji vjerojatnosti pojavljuje termin $o(\Delta t)$ za koji vrijedi

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{o(\Delta t)}{\Delta t} = 0.$$

Infinitezimalne prijelazne vjerojatnosti SIS modela modeliranog Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu su

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \beta i(N - i)\Delta t + o(\Delta t), & j = i + 1 \\ (\mu + \gamma)i\Delta t + o(\Delta t), & j = i - 1 \\ 1 - [\beta(N - i) + (\mu + \gamma)]i\Delta t + o(\Delta t), & j = i \\ o(\Delta t), & \text{inače.} \end{cases}$$

S obzirom da je vremenski interval Δt dovoljno mali, postoje samo tri moguće promjene u stanjima:

$$i \rightarrow i + 1, \quad i \rightarrow i - 1 \quad \text{ili} \quad i \rightarrow i. \quad (3.3.3)$$

Označimo li s b_i novu infekciju, a s d_i oporavak pojedinca iz populacije, imamo

$$p_{ji}(\Delta) = \begin{cases} b_i \Delta t + o(\Delta t) & j = i + 1 \\ d_i \Delta t + o(\Delta t) & j = i - 1 \\ 1 - (b_i + d_i) \Delta t + o(\Delta t) & j = i \\ o(\Delta t) & \text{inače.} \end{cases}$$

Primjenom Markovljevog svojstva i infinitezimalnih prijelaznih vjerojatnosti, može se definirati matrica prijelaznih vjerojatnosti sustava u neprekidnom vremenu.

Pretpostavimo da je $P(\mathcal{I}(t) = i_0) = 1$. Tada je $p_{ii_0}(\Delta t) = p_i(\Delta t)$ i

$$p_i(t + \Delta t) = p_{i-1}(t)b_{i-1}\Delta t + p_{i+1}(t)d_{i+1}\Delta t + p_i(t)(1 - [b_i + d_i]\Delta t) + o(\Delta t).$$

Oduzimanjem $p_i(t)$ od gornje jednakosti, dijeljenjem sa Δt i uz $\Delta t \rightarrow 0$, dobivamo

$$\frac{dp_i}{dt} = p_{i-1}b_{i-1} + p_{i+1}d_{i+1} - p_i[b_i + d_i],$$

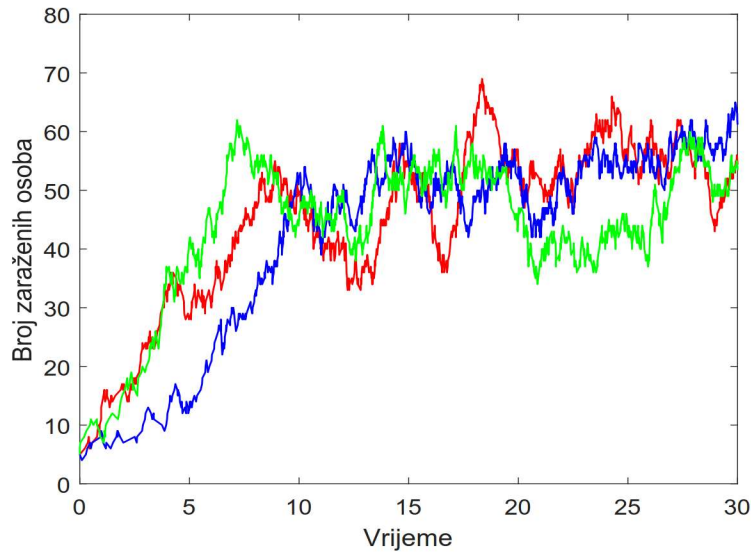
za $i = 1, 2, \dots, N$ i $\frac{dp_0}{dt} = p_1d_1$. Takve jednadžbe nazivaju se Kolmogorovljevim jednadžbama unaprijed te se u matičnom zapisu mogu izraziti kao $\frac{dp}{dt} = Qp$, gdje je $p(t) = (p_0(t), \dots, p_N(t))^T$ vektor vjerojatnosti uz matricu

$$Q = \begin{bmatrix} 0 & d_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -(b_1 + d_1) & d_2 & \dots & 0 \\ 0 & b_1 & -(b_2 + d_2) & \dots & 0 \\ 0 & 0 & b_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d_N \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -d_N \end{bmatrix},$$

gdje je $b_i = \beta i(N - i)$ i $d_i = (\mu + \gamma)i$. Matrica Q naziva se infinitezimalna generator matrica. Može se primijetiti da se matrica prijelaznih vjerojatnosti $\Pi(\Delta t)$ stohastičkog SIS modela modeliranog Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu i matrica Q nalaze u odnosu:

$$Q = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pi(\Delta t) - I}{\Delta t}$$

Pretpostavimo da je bolest izbila u populaciji veličine $N = 100$ te da je 5 osoba bilo inicijalno zaraženo. Promatramo broj zaraženih osoba uz stopu infekcije $\beta = 1$, stopu oporavka $\gamma = 0.25$ i stopu rodnosti $\mu = 0.25$. Na temelju navedenih podaka, simuliramo tri trajektorije stohastičkog SIS modela modeliranog Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu. Trajektorije prikazuju kretanje broja zaraženih osoba u populaciji u odnosu na vrijeme. Prikaz simulacije može se vidjeti na Slici 11. Simulacije su izrađene u programskom jeziku MATLAB, uz korištenje pseudokodova i pristupa opisanih u [6] i [12].



Slika 11: Stohastički SIS model modeliran Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu

3.3.2 SIR model

Prilikom modeliranja ovog modela, uz slučajne varijable kojima se modelira broj osjetljivih te broj inficiranih pojedinaca u populaciji, definira se još i slučajna varijabla kojom se modelira broj oporavljenih osoba $\mathcal{R}(t)$. Međutim, s obzirom da je $\mathcal{R}(t) = N - \mathcal{S}(t) - \mathcal{I}(t)$, u modeliranju bit će dovoljno koristiti slučajne varijable $\mathcal{S}(t)$ i $\mathcal{I}(t)$. Stoga je stohastički SIR model modeliran Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu dvodimenzionalan proces $\{(\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t)), t \in [0, \infty)\}$, čija je distribucija jednaka

$$p_{(s,i)}(t) = P(\mathcal{S}(t) = s, \mathcal{I}(t) = i).$$

S obzirom da je slučajan proces modeliran Markovljevim lancima, mora zadovoljavati Markovljevo svojstvo (3.3). Prijelazne vjerojatnosti su i za ovaj model infinitezimalne, definirane na dovoljno malenom vremenskom intervalu Δt .

Prijelazna stanja su

$$\begin{aligned} (s, i) &\rightarrow (s - 1, i + 1), & (s, i) &\rightarrow (s, i - 1), & (s, i) &\rightarrow (s + 1, i - 1), \\ & & (s, i) &\rightarrow (s + 1, i) & \text{ i } & (s, i) &\rightarrow (s, i). \end{aligned}$$

Kada se dogodi nova infekcija, broj osjetljivih s smanji se za jedan, dok se broj inficiranih i za isti broj poveća. Nakon oporavka, broj inficiranih se smanjuje za jedan. Također, jedan smrtni slučaj koji nije povezan s virusom ili smrtni slučaj kod oporavljenog dijela populacije može rezultirati jednim novim rađanjem kako bi obujam populacije ostao isti. U zadnjem stanju, broj osjetljivih i inficiranih ostaje nepromijenjen. Infinitezimalne prijelazne

vjerojatnosti SIR modela modeliranog Markovljevima lancima u neprekidnom vremenu su

$$p_{(s+k, i+j), (s, i)}(\Delta t) = \begin{cases} \beta si\Delta t + o(\Delta t) & (k, j) = (-1, 1) \\ \gamma i\Delta t + o(\Delta t) & (k, j) = (0, -1) \\ \mu i\Delta t + o(\Delta t) & (k, j) = (1, -1) \\ \mu(N - s - i)\Delta t + o(\Delta t) & (k, j) = (1, 0) \\ 1 - [\beta is + \gamma i + \mu(N - s)]\Delta t + o(\Delta t) & (k, j) = (0, 0) \\ o(\Delta t) & \text{inače.} \end{cases}$$

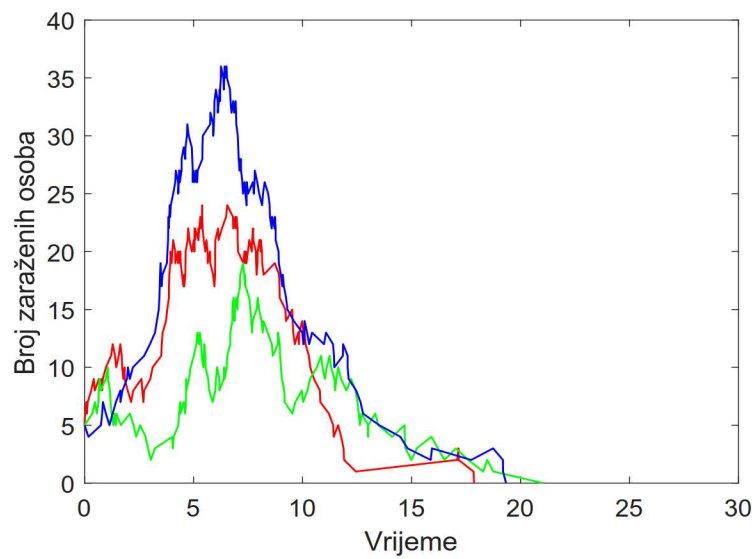
Vjerojatnost da se sustav u trenutku $t + \Delta t$ nađe u stanju (s, i) dobije se iz

$$\begin{aligned} p_{(s, i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1, i-1)}(t)\beta(i-1)(s+1)\Delta t + p_{(s, i+1)}(t)\gamma(i+1)\Delta t \\ & + p_{(s-1, i+1)}(t)\mu(i+1)\Delta t + p_{(s-1, i)}(t)\mu(N-s+1-i)\Delta t \\ & + p_{(s, i)}(t)[1 - (\beta is + \gamma i + \mu(N-s))\Delta t] + o(\Delta t). \end{aligned}$$

Oduzmemo li $p_{(s, i)}(t)$ od gornjeg izraza te podijelimo sa Δt i uz $\Delta t \rightarrow 0$ dobivamo sustav Kolmogorovljevih diferencijalnih jednadžbi stohastičkog SIR modela modeliranog Markovljevima lancima u neprekidnom vremenu [6]:

$$\begin{aligned} \frac{dp_{(s, i)}}{dt} = & p_{(s+1, i-1)}\beta(i-1)(s+1) + p_{(s, i+1)}\gamma(i+1) + p_{(s-1, i+1)}\mu(i+1) \\ & + p_{(s-1, i)}\mu(N-s+1-i) - p_{(s, i)}[\beta is + \gamma i + \mu(N-s)]. \end{aligned}$$

Pretpostavimo da je bolest izbila u populaciji veličine $N = 100$ te da je 5 osoba bilo inicijalno zaraženo. Promatramo broj zaraženih osoba uz stopu infekcije $\beta = 1$, stopu oporavka $\gamma = 0.25$ i stopu rodnosti $\mu = 0.25$. Na temelju navedenih podataka, simuliramo tri trajektorije stohastičkog SIR modela modeliranog Markovljevima lancima u neprekidnom vremenu. Trajektorije prikazuju kretanje broja zaraženih osoba u populaciji s obzirom na vrijeme. Prikaz simulacije može se vidjeti na Slici 12. Simulacije su izrađene u programskom jeziku MATLAB, uz korištenje pseudokodova i pristupa opisanih u [6] i [12].



Slika 12: Stohastički SIR model modeliran Markovljevim lancima u neprekidnom vremenu

Trajektorije sugeriraju da broj zaraženih raste te se, nakon što bolest doživi svoj vrhunac, taj broj sve više smanjuje.

Literatura

- [1] R. O. Afolabi, A. Dadlani, H. Jung, *Deterministic Models in Epidemiology: from Modeling to Implementation*, 2013.
- [2] N. Ashraf, *Extending the basic SIR Model in R*
<https://towardsdatascience.com/extending-the-basic-sir-model-b6b32b833d76>
- [3] M.S. Borrie, D.N. Burghes, *Modelling with Differential Equations*, Ellis Horwood Series in Mathematics: Mathematics and Its Applications, 1981.
- [4] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, *Basic models in epidemiology*, 1994.
- [5] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, *Mathematical Models in Popular Biology and Epidemiology*, Second Edition, New York: Springer, 2012.
- [6] F. Brauer, P. van den Driessche, J. Wu (Eds.), *Mathematical Epidemiology*, Berlin: Springer Science and Business Media, 2008.
- [7] M. Braun, *Differential Equations and Their Applications: An Introduction to applied Mathematics*, Springer Science and Business Media, 1975.
- [8] T. Britton, *Stochastic epidemic models: a survey*, Stockholm University, 2009.
- [9] M. Choisy, J.F. Guégan, P. Rohani, *Mathematical Modelling of Infectious Diseases Dynamics*, 2007.
- [10] W. Hamer, R. Ross, *The SIR model and the Foundations of Public Health*, 2013.
- [11] H. W. Hethcote, *Three Basic Epidemiological Models*
- [12] O. Ige, *Markov Chain Epidemic Models and Parameter Estimation*, Theses, Dissertations and Capstones 1307, 2020.
<https://mds.marshall.edu/etd/1307>
- [13] M. J. Keeling, P. Rohani, *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*, Princeton University Press, 2008.
- [14] H. Khan, M.A. Sadiq, G. Shabbir, *A note on Exact Solution of SIR and SIS epidemic models*, 2010.
- [15] S. Kurepa, *Matematička analiza 1*, Tehnička knjiga Zagreb, 1984.
- [16] P. Philippe, H. Trottier, *Deterministic Modeling of Infectious Diseases: Theory and Methods*, The Internet Journal of Infectious Diseases, Volume 1, Number 2, 2000.
- [17] H. S. Rodrigues, *Application of SIR epidemiological model: new trends*, International Journal of Applied Mathematics and Informatics, 10: 92-97, 2016.
- [18] N. Šuvak, *Slučajni procesi, bilješke s predavanja*, Odjel za matematiku, Osijek
- [19] The Institute for Disease Modeling, *Compartmental models and EMOD: SI and SIS model*
<https://docs.idmod.org/projects/emod-generic/en/latest/model-si.html>

- [20] The Institute for Disease Modeling, *Compartmental models and EMOD: SEIR and SE-IRS models*
<https://docs.idmod.org/projects/emod-hiv/en/latest/model-seir.html>
- [21] Dr. R. Thompson, *How do mathematicians model infectious disease outbreaks?*, Public Lecture, University of Oxford, Mathematical Institute, 2020.
https://www.youtube.com/watch?v=m6Hr69JH_wA&t=141s
- [22] Epidemija, *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=18092>
- [23] Epidemiologija, *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=18093>

Sažetak

Matematičko modeliranje koristan je alat koji se koristi za razumijevanje izbivanja, širenja i utjecaja epidemije na populaciju. Matematičkim modelima može se predvidjeti broj zaraženih, umrlih, trajanje i brzina širenja bolesti. Jedna od najvažnijih veličina u epidemiologiji je osnovni reproduktivni broj \mathcal{R}_0 , koji se definira kao prosječan broj osoba koje može zaraziti jedna zarazna osoba koja je ušla u populaciju pojedinaca podložnih bolesti. Osnovni reproduktivni broj je ujedno i granična vrijednost koja određuje hoće li doći do izbivanja epidemije ili ne. Matematički modeli u epidemiologiji mogu se podijeliti na determinističke i stohastičke modele. Deterministički modeli nemaju element slučajnosti te je rezultat modela isti za ulazne podatke, dok stohastički modeli imaju komponentu slučajnosti te je rezultat modela uvijek različit s obzirom na ulazne podatke. Najpoznatiji deterministički model jest SIR model kod kojega je populacija podijeljena u tri odjeljka: osjetljivi, zaraženi te oporavljeni. Uz SIR model, u ovome radu opisani su i deterministički SIS i SEIR modeli pretinaca. Stohastički SIS i SIR modeli opisani u ovome radu, modelirani su Markovljevim lancima u diskretnom i neprekidnom vremenu. Svojstva koje govori da stanje sustava u neposrednoj budućnosti ovisi samo o sadašnjem trenutku te je neovisno o prošlosti, čini Markovljeve lance vrlo korisnim alatom u modeliranju pojava poput epidemije.

Ključne riječi: epidemija, matematičko modeliranje, osnovni reproduktivni broj, deterministički modeli, stohastički modeli, Markovljevi lanci

Summary

Mathematical modeling is a useful tool used to understand the outbreak, spread and influence of epidemics on a population. Mathematical models can predict the number of infections and deaths, as well as the duration and speed of disease spread. One of the most important parameters in disease modeling is the basic reproductive number defined as the number of secondary infections that are caused by one infectious person in a completely susceptible population. This number also represents a threshold quantity that determines whether there will be an outbreak of epidemics or not. Mathematical epidemic models can be classified into deterministic and stochastic models. Deterministic models cannot handle randomness and thus give the same output for every input given. Stochastic models, on the other hand, can handle randomness and thus give different outputs for every input specified. The most recognizable deterministic model is the SIR model, where the population is divided into three compartments: susceptible, infected and recovered. Another two well-known deterministic compartmental models covered in this thesis are SIS and SEIR epidemic models. Stochastic SIS and SIR models are modeled using Markov chains in discrete and continuous time. Memoryless property which states that the state of the stochastic process in the nearest future depends only on the current state of the same process makes Markov chains an important tool in modeling naturally occurring events such as epidemics.

Keywords: epidemics, mathematical modeling, basic reproductive number, deterministic models, stochastic models, Markov chains

Životopis

Rođena sam 19. studenoga 1996. godine u Osijeku. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi Ladimirevci u Ladimirevcima, nakon kojega upisujem Opću gimnaziju u Srednjoj školi Valpovo u Valpovu. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na natjecanju iz engleskog i njemačkog jezika. Po završetku srednje škole, 2015. godine upisujem Preddiplomski studij matematike na Odjelu za matematiku Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Preddiplomski studij završavam 2018. godine s temom završnog rada *SVD dekompozicija i primjene*, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Zorana Tomljanovića. Iste godine upisujem diplomski studij Financijske matematike i statistike na Odjelu za matematiku. Stručnu praksu odradila sam u suradnji sa Fakultetom agrobiotehničkih znanosti u Osijeku.

Tijekom studiranja završila sam dvogodišnji tečaj hrvatskog znakovnog jezika u Hrvatskom savezu gluhoslijepih osoba *Dodir*. Po završetku početnog plesnog tečaja 2018. godine, nastavljam se baviti plesom u Športsko plesnoj udruzi *Feniks* u Osijeku. Još tijekom srednje škole započela sam samostalno učiti svirati gitaru i klavir te sam dugi niz godina članica pjevačkog zbora. Također, zanimaju me strani jezici pa dio slobodno vremena volim posvetiti učenju istih.