

Matematičko modeliranje dinamike širenja zaraznih bolesti

Bellini, Donatella

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:983867>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET
MATEMATIČKI ODSJEK

Donatella Bellini

MATEMATIČKO MODELIRANJE
DINAMIKE ŠIRENJA ZARAZNIH
BOLESTI

Diplomski rad

Voditelj rada:
dr. sc. Boris Muha

Zagreb, 2021.

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

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

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Želim se najprije zahvaliti mentoru dr. sc. Borisu Muha za pomoć u pisanju diplomskog rada te na uloženom trudu i strpljenju. Također se želim zahvaliti dr. sc. Marini Pavlak, profesorici s Veterinarskog fakulteta na pomoći i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Ovaj rad posvećujem roditeljima i sestri koji su me uvijek podržavali tijekom mog obrazovanja. Zahvaljujem se i svojim bliskim prijateljima, rođacima i svim ljudima koji su bili uz mene tijekom mog studiranja. Hvala Vam.

Sadržaj

Sadržaj	iv
Uvod	2
1 Matematički modeli	3
1.1 Modeli prema njihovom načinu mijenjanja u vremenu	3
1.2 Modeli prema vrsti varijabli	4
2 Primjeri modela	13
2.1 Širenje spolnih bolesti	13
2.2 Dobno-ovisan epidemijski model	31
A Analiza nelinearnih sustava diferencijalnih jednačbi	43
B Programi i alati	47
Bibliografija	56

Uvod

U ljudskoj je naravi da predviđa događaje kako bi se mogli što bolje pripremiti za budućnost. Prva predviđanja odnose se na prirodne pojave poput predviđanje suše, hladnoće, divljači te društvene pojave kao što su ratovi, bolesti, glad, itd. [15] U ovom radu ćemo govoriti o zaraznim bolestima koje su neizostavan dio u svijetu u kojem živimo. Jedna od najpoznatijih zaraznih bolesti je Crna kuga koja se pojavila u 14. stoljeću. U to doba u Europi je bilo oko 85 milijuna ljudi, a trećina njih je umrlo zaraženih crnom kugom. Još u doba Hipokrata (470 – 400 BC) napravljena su razna promatranja i teorije koje bi objasnile širenje zaraznih bolesti. I sam Hipokrat je imao veliku ulogu u tome. U svojoj knjizi *On Air, Waters and Places* prvi je spomenuo utjecaj nastanka bolesti na temelju vanjskih faktora, a ne magičnih utjecaja (kao što se do tada mislilo). Svojim pristupom je omogućio jasan, točan i cjelokupan opis bolesti poput tetanusa, tifusa i tuberkuloze [8]. S vremenom je ljudima postalo jasno da nije dovoljno samo predviđati buduće događaje, nego i znati donijeti ispravnu odluku u danom trenutku. Razvoj tehnologije i industrije uzrokovao je i razvoj znanstveno-istraživačke djelatnosti koje su korištenjem određenih metoda (poput matematičkog modeliranja) omogućile pristup rješavanju problema [15].

Nakon završetka 2. Svjetskog rata, javno se zdravstvo fokusiralo na mjere suzbijanja i kontrole organizama koje uzrokuju bolesti. Tako je UN 1978. godine potpisao „Health for all, 2000“ čiji je cilj bio ukloniti ili staviti pod kontrolom sve bolesti do 2000. godine. U to vrijeme AIDS još nije bio otkriven, a optimizam znanstvene zajednice je trajao kratko jer se smatralo da su mikrobi biološki stacionarni te da neće mutirati i time postati otporni na lijekove i ostale biološke utjecaje. Još jedan uzrok širenja zaraze je što živimo u modernom dobu gdje je milijunima ljudi omogućen prelazak granica unutar samo jednog dana. Takav način putovanja čini prijetnju za pojavom nekih novih bolesti. Pojava novih i mutiranje starih bolesti uzrokuje potrebu za djelovanjem interdisciplinarnih područja. Time matematičko modeliranje čini važnu ulogu [8].

U prvom poglavlju ovog rada su opisani modeli koji se koriste u modeliranju kod širenja zaraznih bolesti. Također je objašnjen jedan od najjednostavnijih i često polaznih modela, SIR model te dva primjera primjene tog modela. U drugom poglavlju bavimo se širenjem spolnih bolesti, točnije širenjem virusa HIV-a [1, 9] i jedne zoonoze, bovine tuberkuloze [3, 8]. Ideje modela preuzete su iz navedenih članaka, dok smo simulacije modela napravili sami rekonstruirajući podatke te korištenjem programskog jezika Python (Dodatak B).

Poglavlje 1

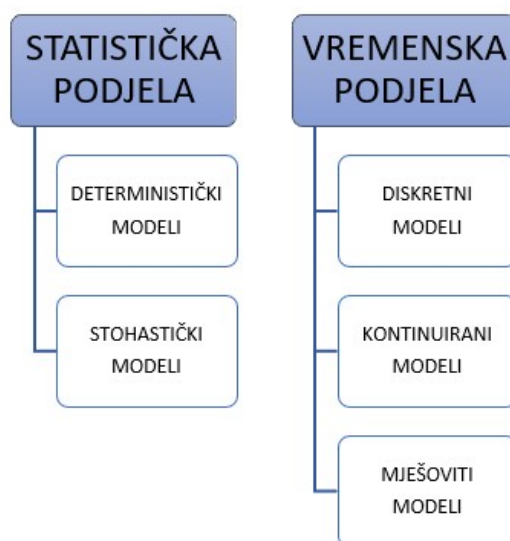
Matematički modeli

Model je pojednostavljena verzija nekog kompleksnog fenomena. Prema [15], matematički modeli nam pomažu u istraživanju sustava u kojem je nemoguće provesti realna istraživanja. Njihova primjena je zapravo puno veća, služe nam kako bi bolje razumjeli dostupne podatke, preciznije odredili problem, te za predviđanje novih problema i donošenje odluka za rješavanje problema. U epidemiologiji, matematički modeli se koriste za modeliranje širenja zaraznih bolesti. Jedan od ranijih evidentiranih modela je i Bernoullijev model (1760. god) kojim je modelirao širenje velikih boginja i to primjenom nelinearnih običnih diferencijalnih jednačbi [8]. Postoje dvije glavne podjele modela; podjela modela prema vrsti varijabli i prema načinu mijenjanja modela u vremenu [15].

1.1 Modeli prema njihovom načinu mijenjanja u vremenu

Modeli mogu biti deterministički i stohastički. Deterministički modeli su oni modeli kod kojih je ponašanje predvidivo i nemaju slučajne varijable. Za razliku od determinističkog modela, stohastički modeli su modeli koji se sastoje od slučajnih varijabli pa samim time određuju vjerojatnost ponašanja sustava.

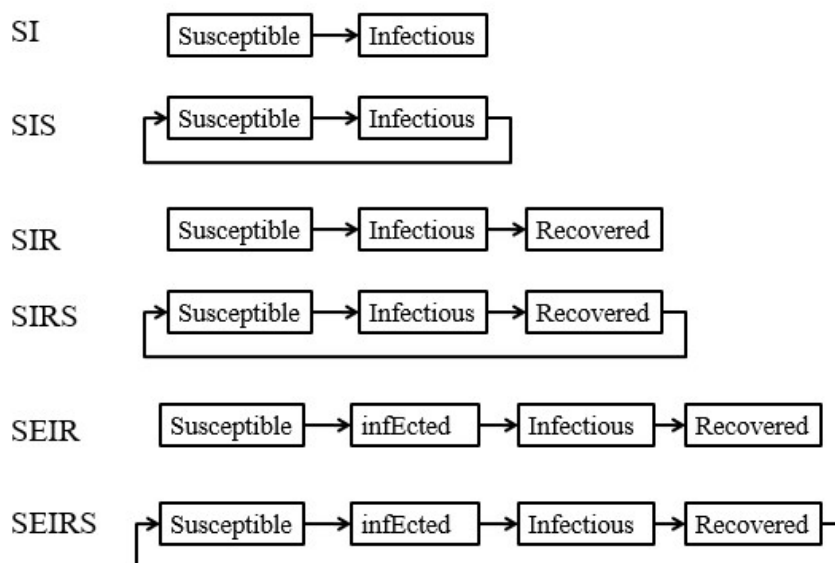
Modele još dijelimo na diskretne (diskontinuirane), kontinuirane i mješovite. Kod diskretnih modela stanje sustava se mijenja samo u nekim (diskretnim) vremenskim trenucima (događajima) dok se kod kontinuiranih modela varijable stanja kontinuirano mijenjaju. Takvi modeli koriste diferencijalne jednačbe. Mješoviti modeli nastaju kombinacijom diskretnih i kontinuiranih modela. Shematski prikaz navedenih modela prikazani su na slici 1.1.



Slika 1.1: Shematski prikaz modela po statističkoj i vremenskoj podjeli

1.2 Modeli prema vrsti varijabli

Je li neka pojava (epidemija ili pojedinačna bolest) uzrokovana određenim čimbenikom (mikroorganizmima ili okolnostima) ili jesu li neke mjere prevencije, suzbijanja ili liječenje imale učinka ili nisu su glavna pitanja kojima se bave epidemiolozi. Da bi došli do odgovora potrebno je definirati po određenim obilježjima usporedive skupine ispitanika. Pojavom neke bolesti može se lako utvrditi koja je skupina ljudi zahvaćena bolešću. Ponekad bolest zahvaća sve ljude, neovisno o njihovoj dobi ili spolu, a ponekad samo određenu populaciju (npr. trovanje hranom djece u vrtiću) [13, str. 27]. Zato pri modeliranju definiramo tri glavne skupine ispitanika: osjetljiva skupina (S - eng. *Susceptible*), zarazna skupina (I - eng. *Infectious*) i skupina koja je razvila otpornost (R - eng. *Recovered or Removed*). Na temelju promatranih skupina su nazvani modeli, pa se tako ovaj model naziva SIR model te je on ujedno i najjednostavniji model. Ostali, složeniji modeli, dobivaju se uvođenjem novih skupina kao na primjer, oznaka E (eng. *infected*) koja stoji u SEIR modelu, predstavlja latentnu zarazu. Odnosno, bolest koja postoji no još nije razvijena ili otkrivena. Osobe koje se nalaze u latentnoj infekciji nazivamo kliconoše. Takve osobe u svakom trenutku mogu prijeći u skupinu zaraznih [15]. Naime, potrebno je razlikovati pojam zarazne osobe od zaražene osobe. Zaražene osobe su one osobe koji su nositelji zarazne bolesti no ne moraju nužno pokazivati simptome bolesti niti je prenositi, dok su zarazne osobe ujedno i zaražene te su prenositelji zarazne bolesti. Primjeri ostalih modela prikazani su na slici 1.2.



Slika 1.2: Shematski prikaz pojedinih modela

Klasičan SIR model

Radi boljeg razumijevanja, modeliranje neke bolesti prikazat ćemo na klasičnom SIR modelu. Model počinjemo graditi s pretpostavkom da bolest koja se razmatra daje trajni imunitet bilo kojoj osobi koja se u potpunosti oporavila od nje te da ima zanemarivo kratko razdoblje inkubacije. Druga navedena pretpostavka podrazumijeva da pojedinac koji se zarazi bolešću postane zarazan odmah nakon toga. Također, u ovom modelu uzimamo da je ukupna populacija konstantna. Dakle, u SIR modelu promatramo tri skupine ljudi. Prva skupina je skupina osjetljivih ljudi S , to su ljudi koji se nisu zarazili i postoji mogućnost da će se zaraziti. U drugoj skupini ljudi se nalaze zarazni I , tj. oni koji prenose bolest. Trećoj skupini ljudi R pripadaju one osobe koje su imale bolest, a umrle su ili su se oporavile i postale imune na zarazu ili su izolirane od ostatka populacije. Ukoliko je mala skupina ljudi zaražena unutar velike populacije, širenje zaraze unutar populacije opisujemo kao funkciju vremena. Za svakog pojedinca možemo prikazati da vrijedi shematski prikaz



te za svaku vrijednost $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ pretpostavljamo da je:

a) promjena broja zaraznih osoba I proporcionalna umnošku broja zaraznih I i osjetljivih osoba S za konstantu rSI umanjena za broj zaraznih, gdje je $r > 0$ konstanta koja predstavlja stopu zaraze (*eng. infection rate*). Također, uzimamo da se broj osjetljivih ljudi smanji za istu vrijednost rSI .

b) Promjena broja oporavljenih ljudi R iz skupine zaraznih I proporcionalna je broju zaraznih osoba I , a to je aI , gdje je $a > 0$ konstanta koja predstavlja omjer broja imunih od zaraznih ljudi. Veličinu a još nazivamo stopa oporavka (*eng. removal rate*), dok veličina $\frac{1}{a}$ predstavlja vrijeme proteklo u zaraznom stanju.

c) Period inkubacije se, kao što smo već rekli, zanemaruje iz razloga što on traje jako kratko jer se uzima da osjetljiva osoba koja dođe u doticaj sa zaraznom osobom ubrzo postaje i sama zarazna.

Na temelju gornjih pretpostavki dobivamo sljedeće diferencijalne jednadžbe:

$$\frac{dS}{dt} = -rSI, \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = rSI - aI, \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = aI. \quad (1.3)$$

Ovaj model još nazivamo klasičan Kermack-McKendrickov model. Zbrajajući gornje jednadžbe dobivamo

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0 \quad (1.4)$$

iz čega slijedi

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \quad (1.5)$$

gdje je N ukupna populacija. Budući da radimo s diferencijalnim jednadžbama potrebno je postaviti početne uvjete (za $t = 0$) za vrijednosti $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ pa tako uzimamo da je:

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = 0. \quad (1.6)$$

Glavna pitanja koja se javljaju kod pojave neke bolesti su hoće li se širiti, koliko brzo će se bolest širiti te kada će broj zaraznih osoba početi padati. Vrijednosti koje karakteriziraju bilo koju epidemiološku situaciju su r , a , S_0 i I_0 . Budući da je u početnom trenutku $R(0) = 0$, to vrijedi $S_0 + I_0 = N$, a za $t > 0$ je $0 \leq S + I < N$. Stoga pronađimo ovisnost broja zaraznih o broju osjetljivih osoba rješavajući sustav jednadžbi (1.1) i (1.2):

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(rS - a)I}{rSI} = -1 + \frac{\rho}{S}, \quad I \neq 0, \quad \rho = \frac{a}{r}, \quad (1.7)$$

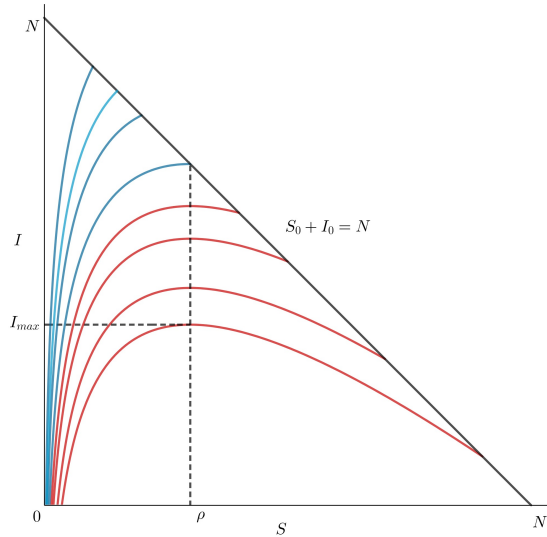
čije je rješenje

$$I + S - \rho \ln S = \text{const.} = I_0 + S_0 - \rho \ln S_0, \quad (1.8)$$

odnosno,

$$I(S) = I_0 + S_0 - S + \rho \ln \frac{S}{S_0}, \quad (1.9)$$

gdje smo koristili početne uvjete (1.6). Parametar ρ u jednažbi (1.7) nazivamo relativna stopa uklanjanja zaraze, a njegovu recipročnu vrijednost $\sigma = \frac{\tau}{a}$ zovemo stopa kontakata. Slika (1.3) prikazuje rješenja jednažbe (1.9) za različite početne vrijednosti S_0 i I_0 , pri čemu vrijedi $S_0 + I_0 = N$.



Slika 1.3: Na grafu je prikazana ovisnost broja zaraženih osoba I o broju osjetljivih osoba S (1.9) pri čemu su zadani početni uvjeti $I(0) = I_0$ i $S(0) = S_0$. Kako vrijeme prolazi od t_0 do t_∞ , točka $(S(t), I(t))$ putuje duž krivulje (1.9) i kreće se u smjeru smanjenja vrijednosti S (jer vrijednost funkcije $S(t)$ opada s vremenom). Zbog toga, ako je $S_0 < \rho$, vrijednost funkcije $I(t) \rightarrow 0$ dok $S(t) \rightarrow S_\infty$. Dakle, ako se unutar skupine osjetljivih S_0 nađe mala skupina zaraznih I_0 osoba, pri čemu vrijedi uvjet $S_0 < \rho$, bolest će brzo izumrijeti. S druge strane, ako je $S_0 > \rho$, tada se vrijednost funkcije $I(t)$ povećava kako vrijednost $S(t) \rightarrow \rho$ čime dolazi do pojave epidemije (maksimalna vrijednost se postiže kada je $S = \rho$).

Ukoliko dođe do epidemije, jedno od glavnih pitanja je koliko će novonastala epidemija biti ozbiljna. Odnosno, zanima nas maksimalan broj zaraženih ljudi $I_{\max}$. Matematički gledano, to je ona vrijednost za koju je $\frac{dI}{dt} = 0 \implies S = \rho$. Uvrštavanjem $S = \rho$ u

jednadžbu (1.9) dobivamo

$$\begin{aligned} I_{max} &= I_0 + (S_0 - \rho) + \rho \ln\left(\frac{\rho}{S_0}\right) \\ &= N - \rho + \rho \ln\left(\frac{\rho}{S_0}\right). \end{aligned} \quad (1.10)$$

Dakle, iz grafa (1.3) možemo zaključiti da se za bilo koje početne uvjete $S_0 > \rho$ i I_0 vrijednost broja zaraženih I povećava u odnosu na početnu vrijednost I_0 te dolazi do epidemije dok se za $S_0 < \rho$ vrijednost I smanjuje (nema epidemije). Prag pojave epidemije se definira pomoću parametra

$$R_0 = \frac{S_0}{\rho},$$

gdje R_0 nazivamo osnovna stopa reprodukcije zaraze. To je broj sekundarnih infekcija koje su nastale iz primarnih infekcija unutar skupine osjetljivih ljudi. Smatra se da epidemija postoji ukoliko je $R_0 > 1$. Osnovna stopa reprodukcije je ključan parametar u epidemiologiji. Pomoću njega se može ustanoviti je li bolest koja se liječi cjepivom pod kontrolom ili novonastala bolest epidemija. Cilj je da se pojavom svake bolesti, osnovna stopa reprodukcije održi ispod granice. Ukoliko dođe do pojave epidemije, cilj je smanjiti njegovu vrijednost. Jedan od načina da se to postigne je da se smanji broj osjetljivih ljudi S_0 , a to se postiže cijepljenjem. Cijepljenje ne samo da štiti pojednca, nego štiti i cijelu populaciju. Procijepljenost populacije u mjeri da su i necijepljeni pojedinci sigurni od zaraze nazivamo imunitet stada [8]. Ovisnost broja zaraznih I u vremenu t za proizvoljno odabranu osnovnu stopu reprodukcije R_0 možemo vidjeti na slici (1.4). Uočimo da će za manju stopu reprodukcije, maksimalan broj zaraznih doseći manju vrijednost. Pogledajmo još situaciju kada $t \rightarrow \infty$. Iz jednadžbi (1.1) i (1.3) dobivamo jednadžbu

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho}, \quad (1.11)$$

čije je rješenje

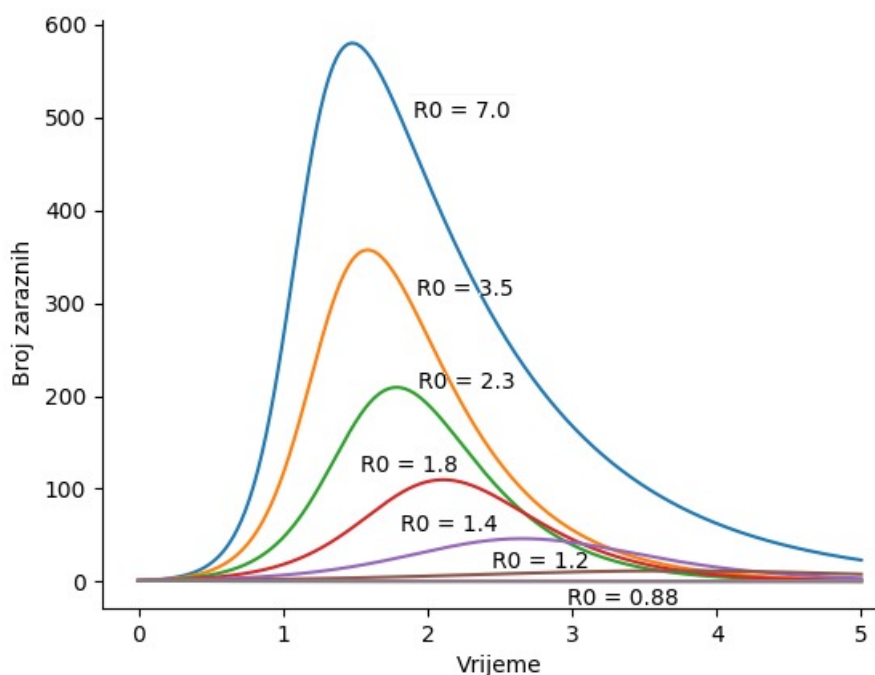
$$\begin{aligned} \implies S &= S_0 e^{-\frac{R}{\rho}} \geq S_0 e^{-\frac{N}{\rho}} > 0, \quad \text{za } R \leq N \\ \implies 0 &< S_\infty \leq N, \end{aligned} \quad (1.12)$$

gdje je $0 < S_\infty < \rho$. Budući da je $I_\infty = 0$ slijedi da je $R_\infty = N - S_\infty$ te iz jednadžbe (1.12) slijedi

$$S_\infty = S_0 e^{-\frac{R_\infty}{\rho}} = S_0 e^{-\frac{N-S_\infty}{\rho}}. \quad (1.13)$$

Sada možemo ukupan broj zaraženih osoba zapisati kao

$$I_{ukupno} = I_0 + S_0 - S_\infty, \quad (1.14)$$

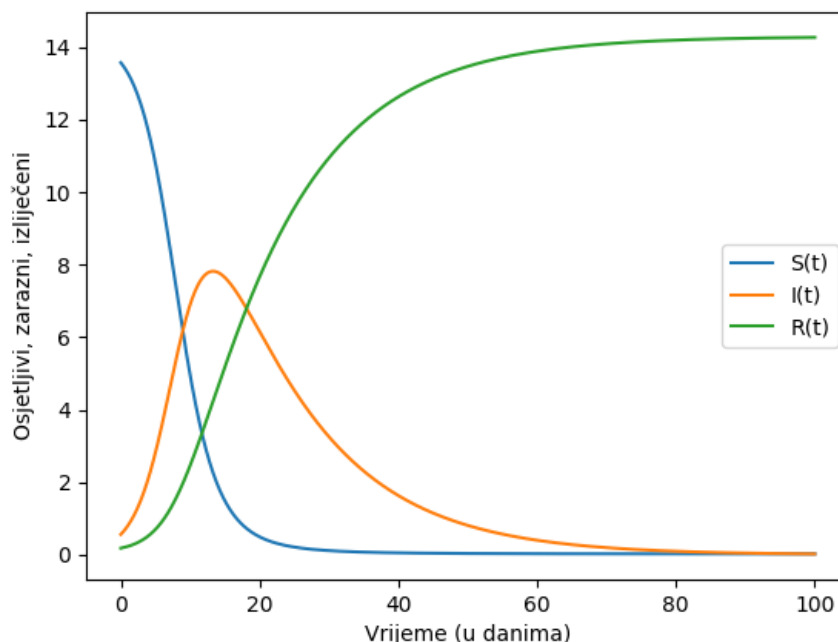


Slika 1.4: Graf prikazuje ovisnost broja zaraznih I u vremenu t za proizvoljno odabranu osnovnu stopu reprodukcije R_0 .

gdje je S_∞ pozitivno rješenje jednadžbe (1.13).

Zbog trenutne COVID-19 epidemije provedena su brojna istraživanja i napravljeni razni matematički modeli kojima bi se moglo utvrditi ozbiljnost same epidemije te očekivano vrijeme njezinog trajanja. Jedno od takvih istraživanja je provedeno u Indiji gdje su znanstvenici koristili SIR model [14]. Uvrštavajući početne vrijednosti za S_0 , I_0 , R_0 , r i a , te koristeći Eulerovu metodu za rješavanje diferencijalnih jednadžbi (1.1) - (1.3) dobili su vrijednosti za $S(t)$, $I(t)$, i $R(t)$. Izračunata osnovna stopa reprodukcije iznosi 6, a grafički prikaz funkcija $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ se nalazi na slici 1.5.

Na temelju dobivenih podataka, ovim modelom znanstvenici su mogli ukazati na očekivani vrhunac u broju zaraženih od COVID-19 te vrijeme izbivanja epidemije. No, ovakav model pokazao se u stvarnosti izrazito neuspješnim. Za epidemiju kao što je COVID-19, ali i mnoge druge bolesti, SIR model je prejednostavan i neefikasan za stvarnu primjenu, stoga je potrebno primijeniti kompleksnije modele kako bi se opisala stvarna situacija. Jedan od



Slika 1.5: Prikaz SIR modela za epidemiju COVID-19 u Indiji. Pri računu su uzete vrijednosti parametara: $S_0 = 13.5741$, $I_0 = 0.5634$, $R_0 = 0.1843$, $r = 0.03156$ i $a = 0.0714$, kada je osnovna stopa reprodukcije iznosila $R_0 = 6$.

dobrih primjera modela napravljenih za epidemiju COVID-19 je rad od A. Quarteroni i sur. (2021.) u kojem su se promatrale čak sedam različitih skupina ljudi: S – osjetljivi, U – zaraženi, I – zarazni, H – hospitalizirani, T – ugroženi, E – umrli i R – izliječeni, a kao metode su korištene metoda najmanjih kvadrata i Monte Carlo metoda [12].

Tijekom epidemije nemoguće je točno utvrditi broj novih zaraza svakoga dana ili tjedna, jer su jedini registrirani zarazni ljudi oni koji potraže medicinsku pomoć. Statistika javnog zdravstva tako (u većini slučajeva) bilježi samo broj izliječenih odnosno, umrlih svakog dana ili tjedna, a ne i broj novih zaraznih osoba. Stoga, kako bismo usporedili rezultate predviđene našim modelom s podacima iz stvarnih epidemija, moramo pronaći vrijednost broja izliječenih i umrlih R u ovisnosti o vremenu što dobivamo rješavajući jednadžbu (1.3):

$$\frac{dR}{dt} = aI = a(N - R - S) = a\left(N - R - S_0 e^{-\frac{R}{\rho}}\right), \quad R(0) = 0. \quad (1.15)$$

Iako se ova jednađžba ne može riješiti eksplicitno, za epidemiju koja nije velika, izraz $\frac{R}{\rho}$ je vrlo mali te možemo primijeniti Taylorov razvoj:

$$e^{-\frac{R}{\rho}} = 1 - \frac{R}{\rho} + \frac{1}{2} \left(\frac{R}{\rho} \right)^2 + \dots \quad (1.16)$$

iz čega jednađžba (1.15) poprima oblik

$$\frac{dR}{dt} = a \left[N - S_0 + \left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right) R - \frac{S_0 R^2}{2\rho^2} \right], \quad (1.17)$$

čije je rješenje

$$R(t) = \frac{\rho^2}{S_0} \left[\frac{S_0}{\rho} - 1 + \alpha \tanh \left(\frac{1}{2} \alpha a t - \phi \right) \right], \quad (1.18)$$

gdje su

$$\alpha = \left[\left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right)^2 + \frac{2S_0(N - S_0)}{\rho^2} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad \phi = \tanh^{-1} \frac{1}{\alpha} \left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right). \quad (1.19)$$

Derivirajući (1.18) dobivamo jednađžbu:

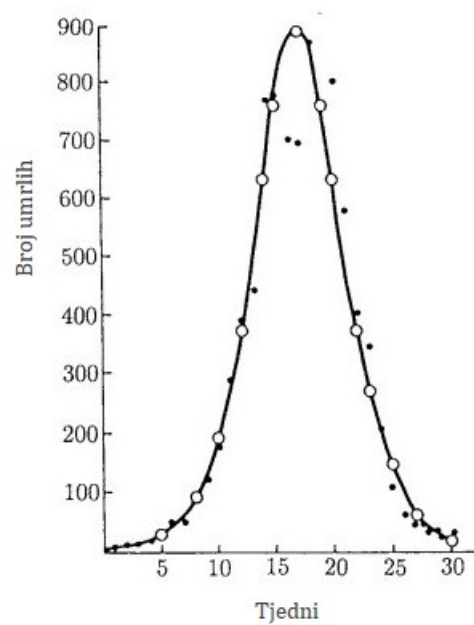
$$\frac{dR}{dt} = \frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0} \operatorname{sech}^2 \left(\frac{1}{2} \alpha a t - \phi \right), \quad (1.20)$$

koju koristimo u slučaju kada je vrijednost izraza $\frac{R}{\rho}$ mala. Ukoliko ta vrijednost nije mala, koristimo jednađžbu (1.15) kako bismo odredili funkciju $R(t)$, a ukoliko znamo stvarne vrijednosti $R(t)$ tada koristimo (1.18).

Krajem 1905. godine izbila je kuga u Bombay (Mumbai) koja je trajala gotovo godinu dana. Znanstvenici Kermack i McKendrick usporedili su vrijednosti predviđene jednađžbom (1.20) sa stvarnim brojkama umrlih (vidi [7]). Time su postavili jednađžbu

$$\frac{dR}{dt} = 890 \operatorname{sech}^2 (0.2t - 3.4), \quad (1.21)$$

gdje se t mjeri u tjednima. Usporedbu podataka možemo vidjeti na slici 1.6 na kojoj možemo uočiti vrlo dobro poklapanje pravih vrijednosti (označenih s $\bullet$) s predviđenima postavljenim jednađžbom (1.21) (označenih s $\circ$). Kako se radi o vrlo malim brojevima, vrijednost dR/dt se aproksimira na broj umrlih. Ovaj primjer pokazuje da čak i vrlo jednostavan SIR model može u određenim slučajevima dobro opisati tok epidemije.



Slika 1.6: Usporedba podataka (●) i teorije (○) (jednadžba (1.21)) na temelju epidemije kuge u Bombayu koja je trajala od 1905. - 1906. godine. Zbog malih vrijednosti, vrijednost dR/dt se aproksimira na broj umrlih. (Preuzeto iz [7])

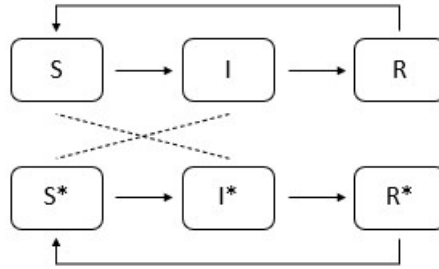
Poglavlje 2

Primjeri modela

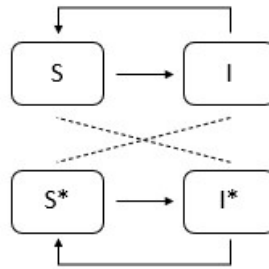
U ovom ćemo poglavlju pokazati primjenu matematičkog modeliranja na stvarnim primjerima širenja bolesti. U prvom potpoglavlju bavimo se širenjem spolnih bolesti gdje najprije proučavamo općeniti i jednostavan SI model, a kasnije pokazujemo primjenu na širenju HIV-a među homoseksualnom populacijom te uz kombiniranu terapiju lijekovima. U drugom potpoglavlju analiziramo dobno-ovisan model i njegovu primjenu na širenje bovine tuberkuloze.

2.1 Širenje spolnih bolesti

Spolne bolesti su drugačije od ostalih zaraznih bolesti jer se odnose na određenu skupinu populacije (a ne cijelokupnu populaciju kao što smo promatrali u klasičnom modelu). Zaraženi često ne pokazuju nikakve simptome sve dok na to ne bude prekasno te ujedno zbog toga dolazi do nedostatka poznavanja parametara koji karakteriziraju dinamiku širenja spolnih bolesti. Zato ćemo prikazati ideju jednog modela koji se odnosi na širenje spolnih bolesti u heterogenoj zajednici (vidi [2]), a simulacije tog modela smo napravili sami uzimajući proizvoljne vrijednosti parametara. Krenimo od toga da imamo dvije skupine ljudi, mušku i žensku populaciju. Muška populacija se sastoji od osjetljivih $S(t)$, zaraznih $I(t)$ i izliječenih $R(t)$ muškaraca, dok se ženska populacija sastoji od osjetljivih $S^*(t)$, zaraznih $I^*(t)$ i izliječenih $R^*(t)$ žena. Za razliku od klasičnog SIR modela gdje jednom izliječeni R postaju trajno imuni na bolest, kod širenja spolnih bolesti znamo da to nije slučaj. Naime, kod modeliranja širenja spolnih bolesti uzimamo u obzir da jednom izliječena osoba ponovo postaje osjetljiva. Stoga takav model nazivamo SIRS model (Slika 2.1). Kako kod modeliranja često krećemo od jednostavnijih tipova modela koje naknadno nadopunjujemo do kompleksnijih, pojednostavit ćemo SIRS model na SIS model, pretpostavljajući da izliječene osobe ubrzo postaju osjetljive (Slika 2.2). Znamo da će muškarac postati zaražen ukoliko dođe u kontakt sa zaraženom ženom pa možemo zapi-



Slika 2.1: Prikaz SIRS modela kod dinamičkog širenja spolnih bolesti. $S(t)$, $I(t)$ i $R(t)$ predstavljaju redom broj osjetljivih, zaraznih i izliječenih muškaraca, dok se $S^*(t)$, $I^*(t)$ i $R^*(t)$ odnose na broj osjetljivih, zaraznih i izliječenih žena.



Slika 2.2: Pojednostavljeni SIS model.

sati da je promjena broja osjetljivih muškaraca proporcionalna trenutnom broju zaraženih muškaraca umanjenih za umnožak broja osjetljivih muškaraca i zaraženih žena. Na isti način koristimo zapis i kod osjetljivih žena:

$$\frac{dS}{dt} = -rSI^* + aI, \quad \frac{dS^*}{dt} = -r^*S^*I + a^*I^*, \quad (2.1)$$

gdje su r i r^* stope zaraze za muškarce/žene, a a i a^* stope oporavka za muškarce/žene. Ako uzimamo da je ukupan broj muškaraca i žena redom označenih s $N(t)$ i $N^*(t)$ konstantan broj, tada vrijedi:

$$S(t) + I(t) = N(t), \quad S^*(t) + I^*(t) = N^*(t). \quad (2.2)$$

Time zaključujemo da će promjena broja zaraznih muškaraca i žena biti:

$$\frac{dI}{dt} = rSI^* - aI, \quad \frac{dI^*}{dt} = r^*S^*I - a^*I^*. \quad (2.3)$$

Za početne uvjete uzimamo da je

$$S(0) = S_0, \quad I(0) = I_0, \quad S^*(0) = S_0^*, \quad I^*(0) = I_0^*. \quad (2.4)$$

Uvrštavajući jednadžbe (2.2) u (2.3) dobivamo

$$\frac{dI}{dt} = rI^*(N - I) - aI, \quad \frac{dI^*}{dt} = r^*I(N^* - I^*) - a^*I^*, \quad (2.5)$$

što možemo zapisati i kao

$$\frac{dI}{dt} = (-rI^* - a)I + rNI^*, \quad \frac{dI^*}{dt} = r^*N^*I + (-r^*I - a^*)I^*. \quad (2.6)$$

Uočimo da se ovdje radi o nelinearnom autonomnom sustavu diferencijalnih jednadžbi. Kod analize ovakvih sustava, kako bismo odredili njihovo ponašanje, potrebno je pronaći ravnotežna stanja sustava (vidi Dodatak A). Potražimo sada ravnotežna stanja sustava (2.6). Uočimo da ćemo imati dva ravnotežna stanja od kojih je jedno trivijalno ($I_s = I_s^* = 0$) i drugo stanje za koje je

$$I_s = \frac{NN^* - \rho\rho^*}{\rho + N^*}, \quad I_s^* = \frac{NN^* - \rho\rho^*}{\rho^* + N}, \quad \text{gdje su } \rho = \frac{a}{r}, \quad \rho^* = \frac{a^*}{r^*}. \quad (2.7)$$

Budući da pozitivna ravnotežna stanja zaražene populacije I_s i I_s^* postoje samo ako je $NN^* - \rho\rho^* > 0$, zaključujemo da je to uvjet praga pojave epidemije. Za izraz $R_0 = \frac{NN^*}{\rho\rho^*}$ možemo reći da za svakog osjetljivog muškarca, izraz $\frac{rN}{a}$ predstavlja prosječan broj muškaraca koji su došli u kontakt sa zaraznom ženom tokom njenog zaraznog perioda $\frac{r^*N^*}{a^*}$. Veličine $\frac{rN}{a}$ i $\frac{r^*N^*}{a^*}$ zovemo maksimalna muška i ženska stopa kontakta [8]. Slika 2.3 prikazuje ovisnost broja zaraznih osoba u vremenu za različite vrijednosti stope reprodukcije R_0 .

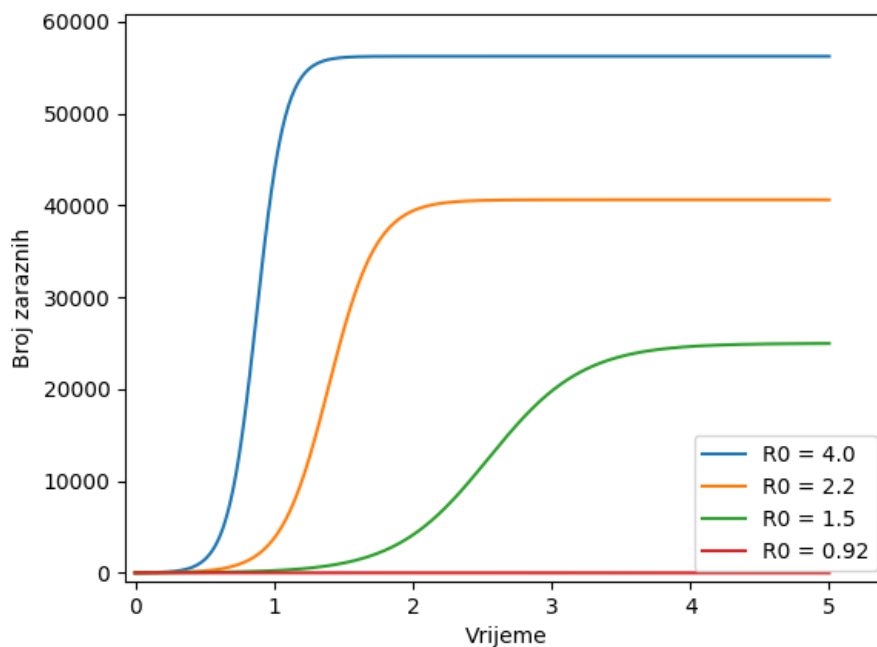
Koristeći se teoremom (A.0.4, Dodatak A), ispitajmo sada stabilnost ravnotežnih rješenja jednadžbe (2.6). Linearizacijom jednadžbe (2.6) dobivamo svojstvene vrijednosti λ za slučaj kada su $I = I^* = 0$:

$$\begin{vmatrix} -a - \lambda & rN \\ r^*N^* & -a^* - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.8)$$

$$\Rightarrow \lambda^2 + (a + a^*)\lambda + aa^* - rr^*NN^* = 0 \quad (2.9)$$

$$\Rightarrow 2\lambda = -(a + a^*) \pm \left[(a + a^*)^2 + 4aa^*(R_0 - 1) \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (2.10)$$

Dakle, ako vrijedi uvjet praga ($R_0 > 1$), zaključujemo da je $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$. Ukoliko uvjet praga ne vrijedi ($0 < R_0 < 1$), tada je $\lambda < 0$ te ne postoje pozitivne vrijednosti I_s i I_s^* .



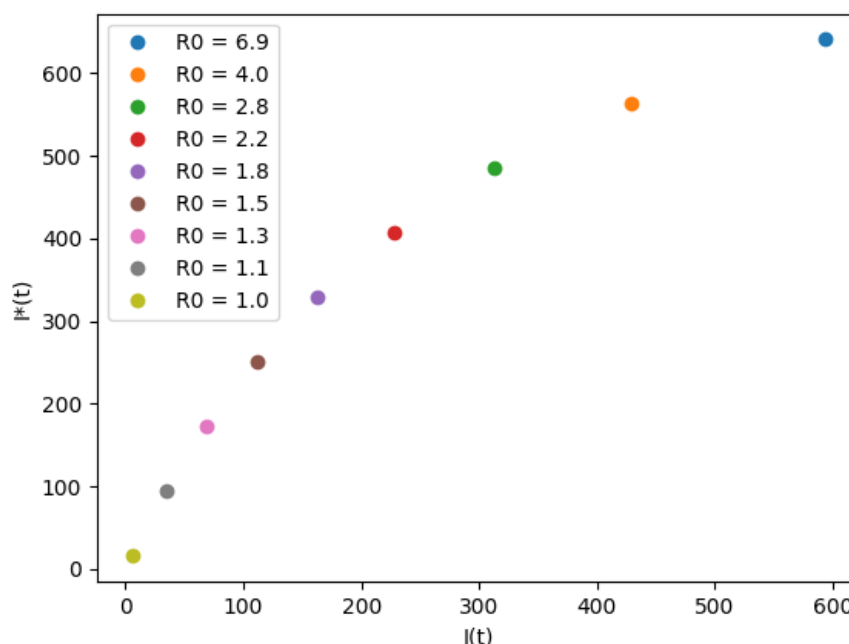
Slika 2.3: Grafički prikaz rješenja jednadžbe (2.5) za različite vrijednosti stope reprodukcije R_0 .

Ukoliko postoje pozitivne vrijednosti za I_s i I_s^* (2.7), onda linearizacijom jednadžbe (2.6) dobivamo:

$$\begin{vmatrix} -a - rI_s^* - \lambda & rN - rI \\ r^*N^* - r^*I^* & -a^* - r^*I_s - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.11)$$

$$\Rightarrow \lambda^2 + \lambda[a + a^* + rI_s^* + r^*I_s] + [a^*rI_s^* + ar^*I_s + rr^*(I^*N + IN^*) + aa^* - rr^*NN^*] = 0$$

čija su ona rješenja koja imaju $\text{Re } \lambda < 0$, te je uvjet praga pojave epidemije za ovakav sustav također $R_0 > 1$. Slika 2.4 prikazuje $I^* - I$ dijagram ravnotežnih stanja (2.7) za različite vrijednosti stope reprodukcije R_0 .



Slika 2.4: Prikaz ravnotežnih stanja (2.7) za različite vrijednosti stope reprodukcije R_0 .

AIDS - modeliranje prijenosa HIV-a

Prema [8], krajem 1979. godine u SAD-u primijećena je nova bolest koja se počela naglo širiti unutar homoseksualne zajednice. Bolest je kasnije nazvana AIDS (eng. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*), a virus koji je uzrokuje HIV (eng. *Human Immunodeficiency Virus*). Postoje mnoge teorije o nastanku AIDS-a. Dok jedni tvrde da lijek AZT, koji se koristi pri liječenju HIV-a uzrokuje AIDS, postoji i druga strana koja tvrdi da je AIDS uzrokovao uporabom lijeka za polio koji je dan milijunima ljudi na područjima Rwande, Burundi i Conga u vremenu od 1957. do 1960. godine. Ta se područja danas smatraju epicentrom afričke epidemije [8]. HIV se prenosi spolnim i parenteralnim (s HIV-pozitivne majke na dijete) putem, a sama dinamika njegovog širenja detaljno je objašnjena u sljedećem poglavlju i prikazana na primjeru modela modeliranog na staničnoj razini. 1986. godine u Hrvatskoj su registrirani prvi oboljeli od AIDS-a te broj novooboljelih raste od tada. S incidencijom nižom od 4/milijun stanovnika, Hrvatska se smatra zemljom niskog rizika od AIDS-a. Prema [13], u Hrvatskoj je u razdoblju od 1986. do 2000. godine AIDS bio najzastupljeniji među homoseksualnom populacijom (vidi Tablicu 2.1).

Skupina povećanog rizika	Broj	%
homo/biseksualne osobe	82	47.9
promiskuitetne heteroseksualne osobe	44	25.7
narkomani	15	8.8
partneri HIV+ osoba	16	9.3
djeca HIV+ majki	8	4.7
oboljeli od hemofilije	3	1.7
nepoznato	3	1.8
Ukupno	171	100.0

Tablica 2.1: Oboljeli od AIDS-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1986. do 2000. godine prema skupinama povećanog rizika. (Preuzeto iz [13])

U ovom poglavlju ćemo pokazati primjenu matematičkog modeliranja slijedeći teoriju pojednostavljenog modela širenja HIV-a unutar homoseksualne zajednice iz rada Andersona (1986.), dok smo simulaciju napravili sami rekonstruirajući rezultate iz članka [1]. Neka su $S(t)$, $I(t)$, $A(t)$ i $Z(t)$ redom broj osjetljivih muškaraca, broj zaraznih muškaraca, broj muškaraca kojima je dijagnosticiran AIDS te broj HIV pozitivnih i seropozitivnih muškaraca koji nisu zarazni. Ukupan broj promatrane populacije je $N(t)$. Konstanta B je omjer ulaska novih muškaraca u promatranu skupinu osjetljivih muškaraca. Prirodna stopa umiranja je μ , dok je d stopa umiranja zbog bolesti. λ je vjerojatnost zaraze putem nasumično odabranog partnera, a c je broj seksualnih partnera ($\lambda = \frac{\beta I}{N}$, gdje je β vjerojatnost širenja zaraze). Parametar p je udio HIV-pozitivnih osoba koje su zarazne, a v je stopa promjene broja zaraznih u oboljele od AIDS-a. Gledajući sliku 2.5 koja prikazuje shematski prikaz promatranog modela dobivamo sustav sljedećih diferencijalnih jednačbi:

$$\frac{dS}{dt} = B - \mu S - \lambda c S, \quad \lambda = \frac{\beta I}{N}, \quad (2.12)$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda c S - (v + \mu) I, \quad (2.13)$$

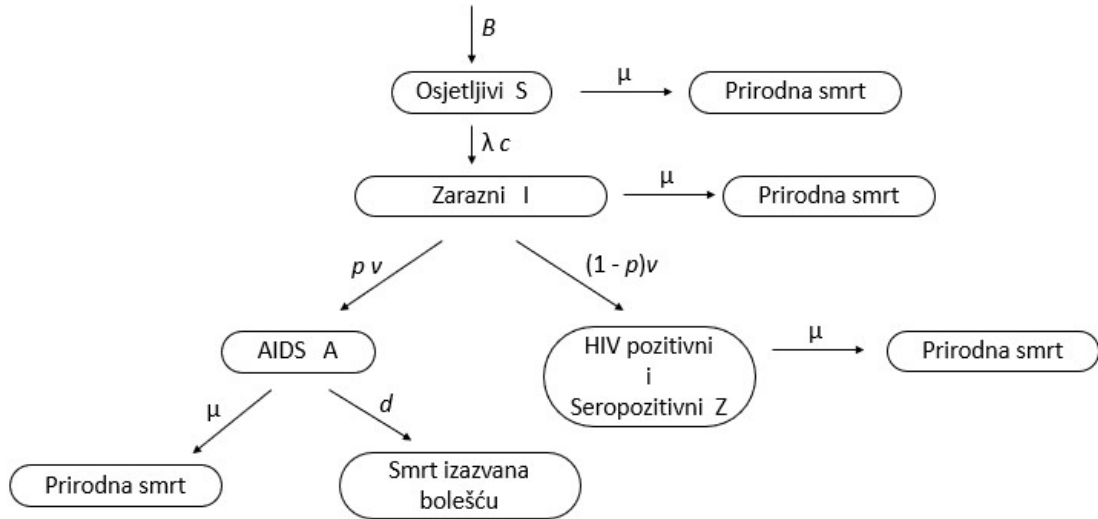
$$\frac{dA}{dt} = p v I - (d + \mu) A, \quad (2.14)$$

$$\frac{dZ}{dt} = (1 - p) v I - \mu Z, \quad (2.15)$$

$$N(t) = S(t) + I(t) + Z(t) + A(t). \quad (2.16)$$

Zbrajanjem jednačbi (2.12) - (2.15) dobivamo:

$$\frac{dN}{dt} = B - \mu N - d A. \quad (2.17)$$



Slika 2.5: Shematski prikaz širenja virusa HIV-a u homoseksualnoj zajednici. $S(t)$, $I(t)$, $A(t)$ i $Z(t)$ redom predstavljaju broj osjetljivih muškaraca, broj zaraznih muškaraca, broj muškaraca kojima je dijagnosticiran AIDS te broj HIV pozitivnih i seropozitivnih muškaraca koji nisu zarazni. B je omjer ulaska novih muškaraca u skupinu osjetljivih S . Parametar μ je prirodna stopa umiranja, a d je stopa umiranja zbog bolesti. λ je vjerojatnost zaraze putem nasumično odabranog partnera, a c je broj seksualnih partnera. Parametar p je udio HIV-pozitivnih osoba koje su zarazne, a v je stopa promjene broja zaraznih u oboljele od AIDS-a. U ovom modelu, zbog konstantnog ulaska novih muškaraca u skupinu osjetljivih, ukupna populacija $N(t)$ nije stalna.

Uočimo da ukupna populacija $N(t)$ nije stalna.

Znajući da epidemija nastaje ako je osnovna reproduktivna stopa $R_0 > 1$, zanima nas formula pomoću koje možemo izračunati vrijednost njezinog izraza. Kako bismo ju pronašli, promatramo situaciju u kojoj se na početku ($t = 0$) jedna zaražena osoba nalazi među populacijom osjetljivih osoba. Za tako promatrani model možemo reći da je $S \approx N$, gdje uvrštavanjem u jednadžbu (2.13) dobivamo:

$$\frac{dI}{dt} \approx (\beta c - v - \mu)I \approx v \left(\frac{\beta c}{v} - 1 - \frac{\mu}{v} \right) I. \quad (2.18)$$

Budući da je prosječno vrijeme inkubacije $\frac{1}{v}$ mnogo kraće od prosječnog životnog vijeka osjetljive osobe $\frac{1}{\mu}$ ($v \gg \mu$), dobivamo da je približni prag za pojavu epidemije

$$\frac{dI}{dt} \approx v(R_0 - 1)I \implies R_0 \approx \frac{\beta c}{v} > 1. \quad (2.19)$$

Dakle, osnovna reproduktivna stopa R_0 se mjeri u broju spolnih partnera c , vjerojatnosti prijenosa zaraze β i prosječnog vremena inkubacije $\frac{1}{v}$. Rješavajući jednadžbu (2.19) dobivamo:

$$I(t) = I(0)e^{v(R_0-1)t} = I(0)e^{rt}, \quad (2.20)$$

gdje je $r = v(R_0 - 1)$, vlastita stopa rasta. Isto tako, iz jednadžbe (2.20) možemo dobiti vrijeme udvostručenja epidemije, odnosno vrijeme t_d kada je $I(t_d) = 2I(0)$:

$$t_d = \frac{\ln 2}{r} = \frac{\ln 2}{v(R_0 - 1)}, \quad (2.21)$$

iz čega vidimo da što je osnovna reproduktivna stopa R_0 veća, to će vrijeme udvostručenja t_d biti kraće. Ukoliko jednadžbu (2.20) uvrstimo u jednadžbu (2.14) koja se odnosi na bolesnike s AIDS-om, dobit ćemo jednadžbu:

$$\frac{dA}{dt} = pvI(0)e^{rt} - (d + \mu)A, \quad (2.22)$$

čije je rješenje

$$A(t) = pvI(0) \frac{e^{rt} - e^{-(d+\mu)t}}{r + d + \mu}, \quad A(0) = 0. \quad (2.23)$$

Pogledajmo još ravnotežna stanja sustava (2.12) - (2.15). Jedno ravnotežno stanje je $(\frac{B}{\mu}, 0, 0, 0, \frac{B}{\mu})$, dok je drugo:

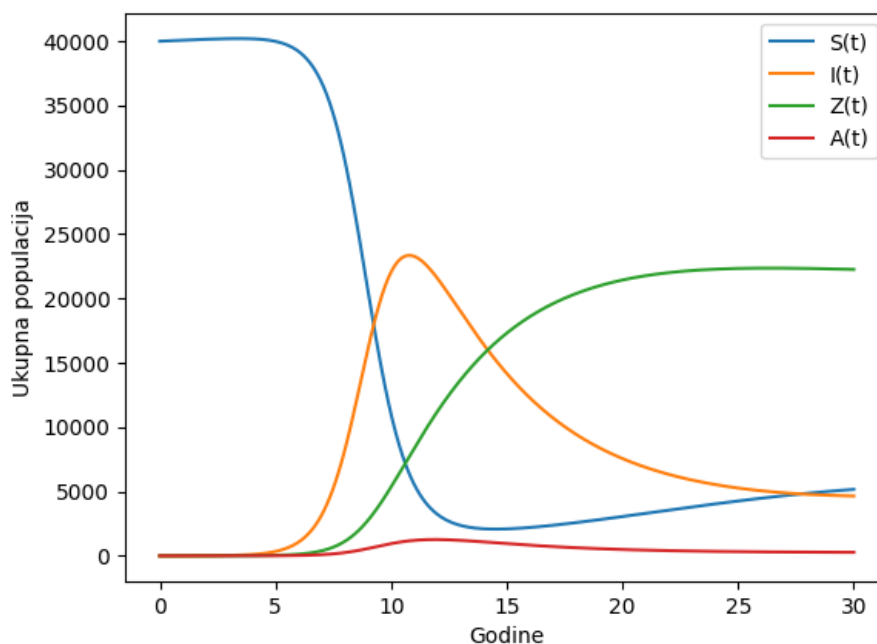
$$\begin{aligned} \bar{S} &= \frac{(v + \mu)\bar{N}}{c\beta}, \\ \bar{I} &= \frac{(d + \mu)(B - \mu\bar{N})}{pvd}, \\ \bar{Z} &= \frac{(1 - p)(d + \mu)(B - \mu\bar{N})}{pd\mu}, \\ \bar{A} &= \frac{B - \mu\bar{N}}{d}, \\ \bar{N} &= \frac{B\beta c[\mu(v + d + \mu) + vd(1 - p)]}{\mu[v + \mu][\beta c(d + \mu) - pvd]}. \end{aligned} \quad (2.24)$$

Prema [1], linearizacijom ovog ravnotežnog stanja (za $R_0 > 1$) se može ustanoviti da sustav teži stanju po ponašanju prigušenog titranja harmonijskog oscilatora s periodom titranja

$$T \approx 2\pi \sqrt{\frac{L}{vR_0}}, \quad (2.25)$$

gdje je L očekivano seksualno aktivno trajanje života homoseksualca u odsutnosti HIV-a jednom kad se pridruži homoseksualno aktivnoj populaciji (18 - 50 godina). Za parametre $R_0 = 4 - 5$ i $\frac{1}{v} = 4.5$ godina jednačba (2.25) daje grubo predviđanje izbijanja epidemije svakih 30 - 40 godina. Budući da osnovna stopa reprodukcije R_0 ovisi o socijalnom ponašanju promatrane populacije (poput parametra c), malo je vjerojatno da će takav i ostati.

U promatranoj studiji, model definiran sustavom (2.12) - (2.15) prikazuje razvoj epidemije nakon pojave HIV-a u osjetljivoj homoseksualnoj populaciji. Slika 2.6 prikazuje jednu takvu simulaciju gdje se vrijednosti parametara uzete za ovaj model nalaze u opisu slike. Ovom simulacijom je predviđeno da će stopa zaraze HIV-om postati maksimalna 12 godina nakon ulaska virusa u skupinu osjetljivih.



Slika 2.6: Rješenje sustava (2.12) - (2.15) daje prikaz razvoja epidemije nakon pojave HIV-a u osjetljivoj homoseksualnoj populaciji, gdje su vrijednosti parametara: $R_0 = 7$, $\frac{1}{v} = 5$ godina, $d = 1$ godina⁻¹, $\mu = \frac{1}{32}$ godina⁻¹, $B = 1333.3$ godina⁻¹, $p = 0.3$ i $N(0) = 40000$.

Modeliranje prijenosa HIV-a uz kombiniranu terapiju lijekovima

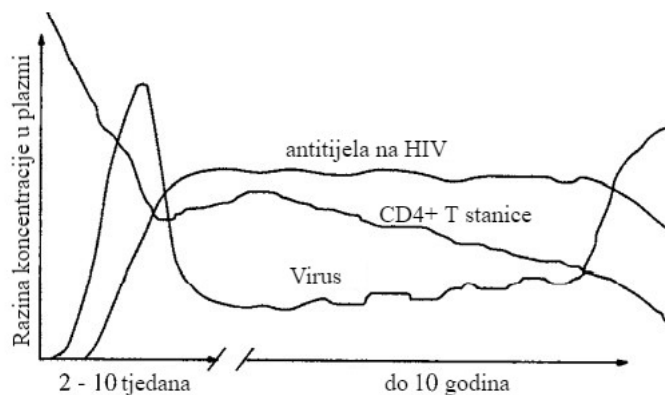
Prema [13], virus humane imunodeficijencije (HIV) napada imunološki sustav ciljajući CD4 pozitivne T stanice. To su bijele krvne stanice koje igraju ključnu ulogu u regulaciji imunološkog sustava i suzbijanju infekcije. Ako se HIV ne liječi, drastično smanjuje broj CD4 stanica, ozbiljno slabeći imunološki sustav. Jednom kada razina CD4 stanica padne ispod praga, HIV se razvija u AIDS (sindrom stečene imunodeficijencije), najtežu fazu HIV infekcije. Lijek za HIV ne postoji, ali virus je moguće liječiti i kontrolirati. HIV je posebna vrsta retrovirusa karakterizirana dugim razdobljima inkubacije. Obilježje HIV-a je visoka razina genetske varijabilnosti koju virus pokazuje, što može jako otežati liječenje. Dvije su glavne vrste genetski različitog HIV-a: HIV-1 i HIV-2. HIV-1, koji je prvi otkriven, češći je i virulentniji soj HIV-a. HIV-2 je manje prenosiv, a prvenstveno se nalazi u zapadnoj Africi. Obje vrste slijede isti put prijenosa i imaju istu patologiju - obje se mogu razviti u AIDS. HIV ima veliku brzinu replikacije i visoku stopu mutacije. Nažalost, ne postoje prepoznatljivi simptomi koji se koriste za dijagnozu HIV-a. Jedina konačna metoda dijagnoze je testiranje. Za osobu zaraženom HIV-om postoje tri faze bolesti koje su objašnjene u nastavku.

1.) Akutna HIV infekcija - u prvih nekoliko tjedna nakon infekcije HIV-om virus se naglo širi. Zaražene osobe mogu biti mjesecima u ovoj fazi bez ikakvih simptoma infekcije.

2.) Klinička latencija - također poznata kao asimptomatska HIV infekcija. Tijekom tog razdoblja virus je još uvijek aktivan, ali je reprodukcija usporena i obično se ne pokazuju simptomi. Trajanje ove faze vrlo je različito, za neke može trajati desetljeće ili više, a za druge bi to moglo biti puno kraće.

3.) AIDS - jednom kada HIV prerasta u AIDS, bolest je dosegla svoju najtežu fazu, a karakterizira je progresivno zatajenje imunološkog sustava. Budući da je imunološki sustav teško i trajno oštećen, pojedinci podliježu sve većem broju teških bolesti. Dijagnoza AIDS-a može se odrediti pomoću broja CD4 stanica: osobe s AIDS-om imaju manje od 200 stanica/ μL (u usporedbi sa zdravim osobama koje imaju oko 1000 stanica/ μL). U ovoj su fazi pojedinci izuzetno zarazni i imaju vrlo velika virusna opterećenja.

Završetak epidemije AIDS-a strahovit je izazov koji zahtijeva višeznačan i multidisciplinarn pristup. Iako su naponi za liječenje i prevenciju HIV-a presudne komponente, matematičko modeliranje također igra bitnu ulogu. Općenito, modeliranje može pružiti uvid u ključne čimbenike koji utječu na dinamiku prijenosa i poslužiti kao temelj za donošenje odluka utemeljenih na podacima. Pristupi modeliranja pokazali su se neprocjenjivima za razumijevanje prijenosa HIV-a. Kontrola HIV-a / AIDS-a zahtijeva ne samo razumijevanje dinamike prijenosa na razini populacije, već i temeljito razumijevanje dinamike unutar domaćina. Srećom, matematički su se modeli također pokazali vrijednima za to, pojašnjavajući utjecaj i interakcije koje HIV ima na imunološki sustav. Nadalje, modeli mogu pomoći u određivanju učinaka pojedinih režima terapije lijekovima kao što ćemo prikazati na radu Perelsona [9].



Slika 2.7: Grafički prikaz koncentracije virusa, razina antitijela na HIV i CD4+ T stanica kao funkcije vremena. Nakon primarne (akutne) infekcije slijedi faza latencije koja može trajati i do 10 godina. Za to vrijeme broj CD4+ T stanica pada što uzrokuje pojavu prvih simptoma AIDS-a.

1994. godine započelo se s proizvodnjom i testiranjem učinka antiretrovirusnih lijekova na osobe oboljele od HIV-a. U promatranoj studiji pri testiranju je sudjelovalo 20 pacijenata kod kojih su uočene drastične promjene u broju zaraznih virusa ubrzo nakon što im je dana terapija. Podaci su pokazali da je koncentracija virusa padala eksponencijalno nakon što je pacijentu dan antiretrovirusni lijek što se može i zapisati kao

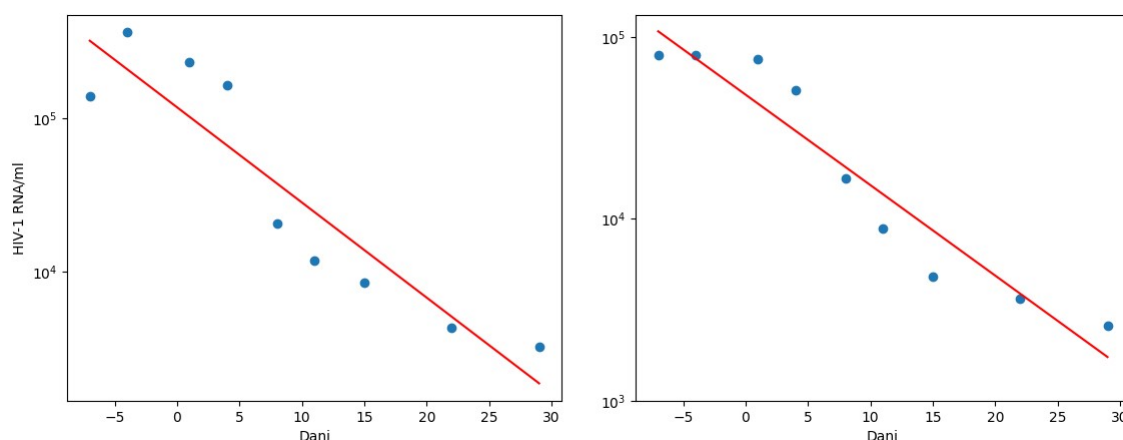
$$\frac{dV}{dt} = P - cV, \quad (2.26)$$

gdje je P funkcija koja predstavlja brzinu nastanka virusa, c je konstanta koja predstavlja brzinu odumiranja virusa i V je koncentracija virusa. Nakon davanja lijeka pacijentu (inhibitor proteaze), pretpostavljalo se da će lijek biti u potpunosti učinkovit, odnosno, lijek će blokirati nastanak novih virusa. Stoga je $P = 0$ pa imamo:

$$\frac{dV}{dt} = -cV \Rightarrow V(t) = V_0 e^{-ct}, \quad (2.27)$$

gdje je V_0 srednja koncentracija virusa u plazmi prije početka terapije. Crtanjem $\ln V - t$ grafa (slika 2.8) i korištenjem linearne regresije za određivanje nagiba pravca dobivamo vrijednost za brzinu odumiranja virusa c , a time i vrijeme poluživota virusa u plazmi $t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{c}$. Ako pretpostavimo da je razina virusa izmjerenog u plazmi ostala konstantna i nakon početka terapije, tada možemo izračunati brzinu nastanka virusa prije terapije prema jednadžbi $P = cV_0$.

U ovom poglavlju promatramo model koji opisuje prijenos HIV-a uz kombiniranu terapiju lijekovima. Kombinirana terapija lijekovima je kada se pacijentu daju dva različita



Slika 2.8: Nakon početka liječenja inhibitorom proteaze uočava se drastičan pad koncentracije virusa u krvi. Prikazani podaci odnose se na 2 od 20 bolesnika koji su prisustvovali istraživanju učinka antiretrovirusnih lijekova na virus HIV-a. Svih 20 pacijenata imalo je sličan pad. (Podaci preuzeti iz [6])

antivirusna lijeka. Korištenje više lijekova u terapiji, inhibitora proteaze zajedno s AZT-om, već je imalo glavni učinak u usporavanju napredovanja od infekcije HIV-om do potpunog razvoja AIDS-a. Inhibitori proteaze su lijekovi koji ciljaju enzime proteaze u stanici i uzrokuju da novostvoreni virusi nisu zarazni. Do danas ne postoji niti jedan lijek (čak ni njihova kombinacija) koji u potpunosti ubija infekciju HIV-om zbog njegove sposobnosti da mutira u oblik otporan na lijek. Ipak, potrebno je vrijeme da se razvije novi oblik virusa.

Drugi često korišteni lijekovi su inhibitori reverzne transkriptaze (RT) od kojih je najpoznatiji lijek AZT. Nakon razvoja inhibitora proteaze, propisuje se kombinirana terapija koja uključuje više lijekova. Na primjer, pacijenti bi uzimali kombinaciju tri lijeka koji se sastoje od inhibitora proteaze i dva inhibitora reverzne transkriptaze. Ovakva kombinacija je u početku primjene pokazivala drastično smanjenje broja virusa kod pacijenata i smatralo se da bi to mogao biti lijek za AIDS. Nažalost, za virus kao što je HIV bilo je samo pitanje vremena kada će se pojaviti jači mutirani virus. Zato promatramo model koji se sastoji od četiri skupine koji uključuju jednadžbe za nezaražene T-stanice; $T(t)$, zaražene T-stanice (pri čemu treba uzeti u obzir da virus ne čini sve T-stanice zaraznima); $T^*(t)$,

zarazne viruse $V_I(t)$ i nezarazne viruse $V_{NI}(t)$:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s + pT\left(1 - \frac{T}{T_{MAX}}\right) - d_T T - kV_I T, \\ \frac{dT^*}{dt} &= (1 - n_{rt})kV_I T - \delta T^*, \\ \frac{dV_I}{dt} &= (1 - n_p)N\delta T^* - cV_I, \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= n_p N\delta T^* - cV_{NI},\end{aligned}\tag{2.28}$$

gdje s predstavlja brzinu stvaranja novih T-stanica iz izvora u tijelu, p je maksimalna brzina proliferacije (umnožavanje stanica), T_{MAX} je gustoća T-stanica pri kojoj se proliferacija isključuje, a d_T je stopa smrtnosti T-stanica. Zbog primjene lijeka u modelu koristimo parametre n_p i n_{rt} , gdje n_p predstavlja mjeru učinkovitosti inhibitora proteaze ili kombinacije inhibitora proteaze u blokiranju stvaranja novih zaraznih virusa, dok se n_{rt} odnosi na mjeru učinkovitosti inhibitora reverzne transkriptaze. Obje vrijednosti se nalaze u granicama između 0 i 1. Ukoliko je lijek u potpunosti učinkovit postavljamo da je $n_p = 1$ ili $n_{rt} = 1$, dok za neučinkovit lijek (ili ukoliko se ne koristi) postavljamo $n_p = 0$ ili $n_{rt} = 0$.

U prvoj jednadžbi koja opisuje promjenu broja nezaraženih T-stanica smatramo da se njihov broj smanjuje proporcionalno broju zaraznih virusa sa stopom zaraze k (izraz $-kV_I T$). Izraz $d_T T$ predstavlja oblik oporavka T-stanica nakon terapije. U jednadžbi koja opisuje promjenu broja zaraženih T-stanica, T^* pojavljuje se izraz koji se odnosi na inhibitore reverzne transkriptaze $(1 - n_{rt})kV_I T$. Dakle, pretpostavljamo da se infekcija događa virusom V u interakciji s nezaraženim T-stanicama T uzrokujući gubitak nezaraženih T-stanica brzinom $-kV_I T$ i generiranje zaraženih T-stanica brzinom $kV_I T$. Uzima se da zaražene T-stanice odumiru sa stopom δ . Inhibitor proteaze djeluje na izvor virusa pa se tako pojavljuje u jednadžbi koja opisuje promjenu broja zaraznih virusa V_I . U toj jednadžbi postoji i parametar N koji je granična vrijednost za stvaranje virusa nakon odumiranja stanice zbog prodiranja zaraženog virusa. Smatra se da zarazni virusi prirodno odumiru brzinom c . Nezarazni virusi se proizvode brzinom koja ovisi o lijeku proteazi i pretpostavljamo da odumiru istom brzinom kao i zarazni virusi. Ovakav model pomaže nam u istraživanju učinka lijekova pri liječenju HIV-a mijenjanjem n_p i n_{rt} parametara.

Nakon započinjanja terapije vrijednost $V_I(t)$ brzo pada. Za savršeni inhibitor proteaze ($n_p = 1$) dobivamo da je rješenje treće jednadžbe sustava (2.28) $V_I(t) = V_0 \cdot e^{-ct}$. Ovisno o veličini c izraz $-kV_I T$ u prvoj jednadžbi sustava (2.28) postaje zanemarivo mali pa ćemo

za sada promatrati sustav:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= s + pT\left(1 - \frac{T}{T_{MAX}}\right) - d_T T, \\
 \frac{dT^*}{dt} &= (1 - n_{rt})kV_I T - \delta T^*, \\
 \frac{dV_I}{dt} &= (1 - n_p)N\delta T^* - cV_I, \\
 \frac{dV_{NI}}{dt} &= n_p N\delta T^* - cV_{NI}.
 \end{aligned} \tag{2.29}$$

Pronađimo sada ravnotežna stanja sustava (2.29). Postoje dva ravnotežna stanja od kojih se jedno odnosi na nezaraženo ravnotežno stanje, a drugo na zaraženo ravnotežno stanje. Za nezaraženo ravnotežno stanje vrijedi $(\bar{T}_1 \geq 0, 0, 0, 0)$ pri čemu je

$$\bar{T}_1 = \frac{T_{max}}{2p} \left[(p - d_T) + \sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right]. \tag{2.30}$$

Ispitajmo prvo stabilnost ravnotežnog stanja $\bar{T}_1$.

$$\begin{vmatrix}
 p - \frac{2p\bar{T}_1}{T_{max}} - d_T - \lambda & 0 & 0 & 0 \\
 0 & -\delta - \lambda & (1 - n_{rt})k\bar{T}_1 & 0 \\
 0 & (1 - n_p)N\delta & -c - \lambda & 0 \\
 0 & n_p N\delta & 0 & -c - \lambda
 \end{vmatrix} = 0. \tag{2.31}$$

Iz čega su dobivene svojstvene vrijednosti:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= p \left(1 - \frac{2\bar{T}_1}{T_{max}} \right) - d_T, \\
 \lambda_2 &= -c, \\
 \lambda_{3,4} &= -\frac{c + \delta}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{(c + \delta)^2 - 4c\delta + 4\delta Nk\bar{T}_1(1 - n_c)}, \\
 n_c &= 1 - (1 - n_{rt})(1 - n_p),
 \end{aligned} \tag{2.32}$$

gdje n_c predstavlja učinkovitost kombiniranog liječenja.

Za stabilnost promatramo negativne svojstvene vrijednosti. Uočimo da su dobivene svojstvene vrijednosti λ_2 i λ_4 negativne. Svojstvena vrijednost λ_1 će biti negativna ukoliko je ispunjen uvjet $\bar{T}_1 > (\frac{T_{max}}{2p})(p - d_T)$ što i vrijedi zbog jednadžbe (2.30). Svojstvena vrijednost λ_3 je negativna za

$$\lambda_3 = -\frac{c + \delta}{2} + \frac{1}{2} \sqrt{(c + \delta)^2 - 4c\delta + 4\delta Nk\bar{T}_1(1 - n_c)} < 0, \tag{2.33}$$

odnosno

$$c + \delta > \sqrt{(c + \delta)^2 - 4c\delta + 4\delta Nk\bar{T}_1(1 - n_c)}. \quad (2.34)$$

Što znači da je nezaraženo ravnotežno stanje stabilno ako vrijedi:

$$n_c > 1 - \frac{c}{Nk\bar{T}_1}. \quad (2.35)$$

Na temelju dobivenog stabilnog stanja (2.35) možemo procijeniti učinkovitost liječenja. Prije početka terapije, koncentracija virusa V_I relativno je konstantna $\left(\frac{dV_I}{dt}\right) = 0$, pa time dobivamo:

$$N\delta T_0^* = cV_0, \quad (2.36)$$

gdje su T_0^* i V_0 vrijednosti za zaražene T-stanice i koncentraciju virusa u pacijentu prije početka terapije. Budući da je koncentracija virusa V relativno konstantna prije početka terapije, to nas navodi na razmišljanje da i broj zaraženih T-stanica T^* mora biti relativno konstantan $\left(\frac{dT^*}{dt}\right) = 0$. Time dobivamo:

$$kV_0T_0 = \delta T_0^*. \quad (2.37)$$

Općenito, koncentracija zaraženih stanica T^* se ne mjeri u pacijentima, ali se zato prati broj nezaraženih stanica T i koncentracija virusa V . Kako infekcija HIV-om utječe na broj CD4+ T stanica, uzimamo da je T_0 broj CD4+ T stanica na početku započinjanja terapije. Iz jednadžbi (2.36) i (2.37) zaključujemo da je

$$NkT_0 = c, \quad (2.38)$$

što bi značilo da ukoliko postavimo $n_{rt} = 0$, dobivamo da uvjet stabilnosti (2.35) postaje:

$$n_p > 1 - \frac{T_0}{\bar{T}_1}. \quad (2.39)$$

Koristeći se primjerom iz stvarnog života, zdrave osobe sadrže oko 1000/mm³ T - stanica stoga se postavlja da je $T_0 = 1000$. Za pacijente, koji prije početka terapije imaju $T_0 = 200$, uzima se da vrijednost n_p mora biti veća od 0.8, dok za $T_0 = 500$ vrijednost n_p mora biti veća od 0.5. Dakle, ovom analizom zaključujemo da bi pacijenti trebali započeti terapiju antiretrovirusnim lijekom što je ranije moguće. S druge strane, ukoliko primijujemo oba lijeka (inhibitore proteaze i RT-lijekove), onda vrijedi uvjet za stabilno stanje

$$(1 - n_{rt})(1 - n_p) < 1 - \frac{T_0}{\bar{T}_1}, \quad (2.40)$$

pri čemu bi za pacijenta koji ima $T_0 = 200$, učinkovitost od n_p i n_{rt} iznosila 0.55 [8].

Drugo ravnotežno stanje dobivamo iz sustava (2.28):

$$\begin{aligned}\bar{T}_2 &= \frac{c}{Nk(1-n_c)}, \\ \bar{T}^* &= \frac{c\bar{V}_I}{\delta N(1-n_p)}, \\ \bar{V}_I &= \frac{s}{k\bar{T}_2} + \frac{1}{k} \left[p \left(1 - \frac{\bar{T}_2}{T_{max}} \right) - d_T \right], \\ \bar{V}_{NI} &= \frac{n_p \bar{V}_I}{1-n_p}.\end{aligned}\tag{2.41}$$

Ovakvo zaraženo ravnotežno stanje postoji samo ukoliko je $\bar{V}_I > 0$, odnosno:

$$\frac{s}{\bar{T}_2} + p - d_T - p \frac{\bar{T}_2}{T_{max}} > 0.\tag{2.42}$$

Ako gornju nejednadžbu napišemo i riješimo kao jednadžbu po $\bar{T}_2$ dobit ćemo isti izraz za $\bar{T}_1$. Time zaključujemo da se za $\bar{V}_I = 0$, zaražena i nezaražena ravnotežna stanja ujediniuju. Dalje, kako se vrijednost $\bar{T}_2$ smanjuje, to se lijeva strana nejednadžbe (2.42) povećava. Time zaključujemo da za $\bar{V}_I > 0$ postoji zaraženo ravnotežno stanje takvo da je $0 < \bar{T}_2 < \bar{T}_1$, što ima biološkog smisla, jer u zaraženom ravnotežnom stanju sustav treba imati manje T - stanica nego u nezaraženom stanju.

Zamjenom izraza $\bar{T}_2$ u jednadžbi s V_I daje nužan uvjet za postojanje zaraženog ravnotežnog stanja:

$$\bar{V}_I = \frac{sN(1-n_c)}{c} + \frac{1}{k} \left[p \left(1 - \frac{c}{NkT_{max}(1-n_c)} \right) - d_T \right] > 0.\tag{2.43}$$

Promotrimo sada stabilnost ovih ravnotežnih stanja računajući svojstvene vrijednosti.

$$\begin{vmatrix} p - \frac{2p\bar{T}_2}{T_{max}} - d_T - k\bar{V}_I - \lambda & 0 & -k\bar{T}_2 & 0 \\ (1-n_{rt})k\bar{V}_I & -\delta - \lambda & (1-n_{rt})k\bar{T}_2 & 0 \\ 0 & (1-n_p)N\delta & -c - \lambda & 0 \\ 0 & n_pN\delta & 0 & -c - \lambda \end{vmatrix} = 0.\tag{2.44}$$

Jedno rješenje jednadžbe nam daje svojstvenu vrijednost $\lambda = -c < 0$, dok ostale tri svojstvene vrijednosti dobivamo rješavajući kubnu jednadžbu:

$$\left[p \left(1 - 2 \frac{\bar{T}_2}{T_{max}} \right) - d_T - k\bar{V}_I - \lambda \right] [(c + \lambda)(\delta + \lambda) - k\bar{T}_2\delta N(1-n_c)] - k^2\bar{V}_I\bar{T}_2\delta N(1-n_c) = 0,$$

koja se pomoću vrijednosti stabilnog stanja $\bar{T}_2$ pojednostavljuje i time dobiva jednačba

$$\left[p \left(1 - 2 \frac{\bar{T}_2}{T_{max}} \right) - d_T - k\bar{V}_I - \lambda \right] [\lambda^2 + (\delta + c)\lambda] - kc\delta\bar{V}_I = 0, \quad (2.45)$$

koja je konačnog oblika,

$$a_3\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 = 0, \quad (2.46)$$

pri čemu su

$$\begin{aligned} a_3 &= 1, \\ a_2 &= \delta + c + \frac{2p\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I, \\ a_1 &= (\delta + c) \left[\frac{2p\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I \right], \\ a_0 &= c\delta k\bar{V}_I. \end{aligned} \quad (2.47)$$

Budući da nam nisu potrebne njihove stvarne vrijednosti, promatramo samo predznak njihovog realnog dijela. Stoga ćemo si pomoći koristeći Routh-Hurwitzov kriterij stabilnosti (vidi Dodatak A). Prema prvom Routh-Hurwitzovom uvjetu mora vrijediti $a_0, a_1, a_2, a_3 > 0$. Ukoliko je prvi uvjet zadovoljen, iz drugog uvjeta slijedi da će sustav biti stabilan ako vrijedi:

$$a_2a_1 - a_3a_0 > 0. \quad (2.48)$$

Stoga iz ravnotežnog stanja

$$s + (p - d_T)\bar{T}_2 - \frac{p\bar{T}_2^2}{T_{max}} = k\bar{V}_I\bar{T}_2, \quad (2.49)$$

budući da je $s > 0$ slijedi,

$$(p - d_T)\bar{T}_2 - \frac{p\bar{T}_2^2}{T_{max}} < k\bar{V}_I\bar{T}_2, \quad (2.50)$$

odnosno,

$$p - d_T < \frac{p\bar{T}_2}{T_{max}} + k\bar{V}_I, \quad (2.51)$$

iz čega slijedi da su $a_1 > 0$ i $a_2 > 0$. Uočimo da je i $a_0 > 0$. Preostali uvjet potreban za stabilnost zaraženog ravnotežnog stanja je $a_2a_1 - a_0 > 0$. Napišimo $a_2 = (\delta + c + a'_1)$ i $a_1 = (\delta + c)a'_1$, gdje je $a'_1 = \frac{2p\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I$. Koristeći ovaj oblik i uzimajući u obzir da a'_1 sadrži izraz $k\bar{V}_I$, možemo pokazati da je $a_2a_1 = a'_1(\delta + c)^2 + a'^2_1(\delta + c) > \delta ck\bar{V}_I = a_0$.

Stoga je zaraženo ravnotežno stanje, ako postoji, stabilno. Kao što je već spomenuto, ako zaraženo ravnotežno stanje postoji ($\bar{T}_2 < \bar{T}_1$) tada ga možemo zapisati kao

$$c < Nk\bar{T}_1(1 - n_c). \quad (2.52)$$

Dakle, ako je $c > Nk\bar{T}_1(1 - n_c)$ tada je jedino pozitivno stabilno stanje nezaraženo ravnotežno stanje. Suprotno tome, ako je $c < Nk\bar{T}_1(1 - n_c)$, tada je nezaraženo stanje nestabilno, a zaraženo stanje postoji i stabilno je. Time zaključujemo da za $c = Nk\bar{T}_1(1 - n_c)$ postoje kritični uvjeti koji određuju dinamiku širenja zaraze. Te uvjete možemo izraziti na drugačiji način u smislu parametara modela uvrštavajući (2.30) u izraz za $\bar{T}_1$. Tada su kritične učinkovitosti liječenja povezane s parametrima modela prema sljedećoj jednadžbi:

$$[(1 - n_p)(1 - n_{rt})]_{kritično} = \frac{c}{2skN} \left[\sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} - (p - d_T) \right]. \quad (2.53)$$

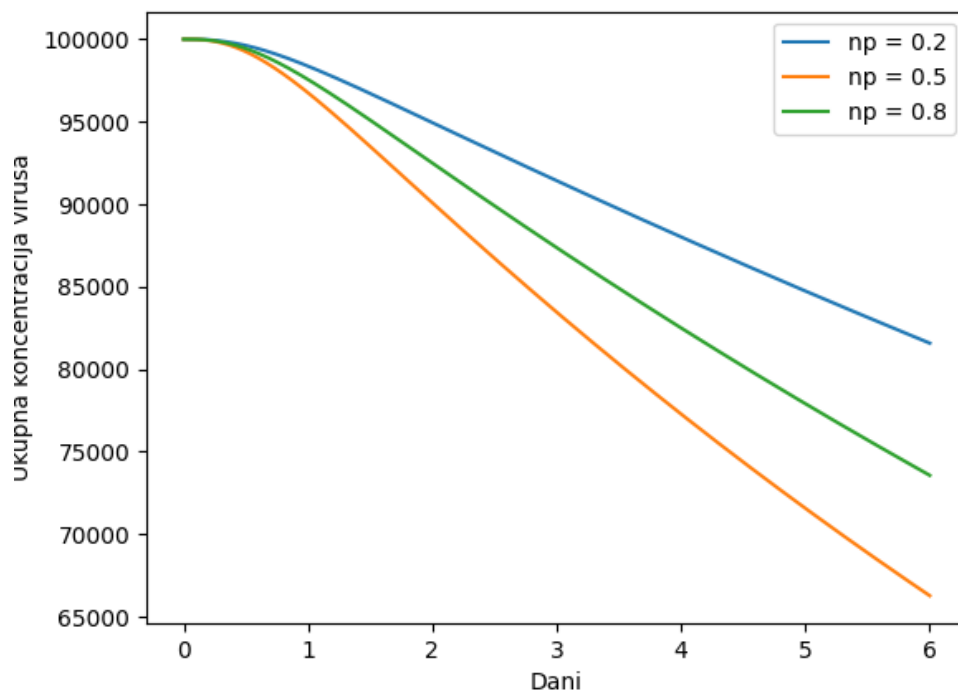
Neki modeli pretpostavljaju da se T-stanice ne mijenjaju tijekom prvih tjedana liječenja ($T = T_0 = konst.$), no prema istraživanju Ho-a [6] uočeno je da se nakon započinjanja antiretrovirusne terapije određeni broj T-stanica oporavlja. Taj oporavak se može opisati eksponencijalno ili linearno sljedećim jednadžbama:

$$\frac{dT}{dt} = s - d_T T \quad \text{ili} \quad T(t) = T_0 + at, \quad (2.54)$$

gdje a predstavlja brzinu oporavka T-stanica. Ako uzmemo u obzir učinak samo inhibitora proteaze ($n_{rt} = 0$) i pretpostavimo da se radi o linearnom rastu T-stanica (2.54), tada jednadžba (2.28) postaje:

$$\begin{aligned} \frac{dT^*}{dt} &= kV_I(T_0 + at) - \delta T^*, \\ \frac{dV_I}{dt} &= (1 - n_p)N\delta T^* - cV_I, \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= n_p N\delta T^* - cV_{NI}. \end{aligned} \quad (2.55)$$

što predstavlja neautonomni sustav koji možemo napisati kao autonomni koristeći supstituciju $T(t) = T_0 + at$ i dodajući diferencijalnu jednadžbu $\frac{dT}{dt} = a$ s početnim uvjetom $T(0) = T_0$. Slika 2.9 prikazuje rješenja sustava (2.55) za različite vrijednosti inhibitora proteaze n_p . Iz grafa se može vidjeti da će koncentracija virusa brže opadati za veću vrijednosti n_p . Korištene vrijednosti parametara promatranog modela dane su u opisu slike.



Slika 2.9: Grafički prikaz ovisnosti ukupne koncentracije virusa, $V = V_I + V_{NI}$ na djelotvornost lijeka pretpostavljajući da se radi o linearnom rastu T-stanica (2.54) i primjena samo inhibitora proteaze (sustav (2.55), $n_{rt} = 0$). Uočimo da koncentracija virusa brže pada za veću vrijednost n_p . Vrijednosti parametara su: $N = 480$, $k = 3.43 \cdot 10^{-5}/\text{dan}$, $\delta = 0.43/\text{dan}$, $T_0 = 180$, $a = 1$ stanica/dan, $c = 2/\text{dan}$.

2.2 Dobno-ovisan epidemijski model

Pri modeliranju, pojedini modeli zahtjevaju uzimanje u obzir i životnu dob promatrane skupine. Starost ili dob a tumačimo kao vrijeme proteklo od ulaska u pojedinu skupinu populacije poput osjetljivih, zaraznih ili izlječenih u klasičnom SIR modelu. U ovom potpoglavlju pratimo teoriju koja se koristi u dobno-ovisnim modelima na jednostavnom SI modelu iz [8], dok ćemo u sljedećem potpoglavlju proučiti jedan dobno-ovisan model koji opisuje širenje Bovine tuberkuloze.

Krenimo od populacije u kojoj možemo jasno prepoznati osjetljive $S(t)$ i zarazne osobe $I(a, t)$, gdje uzimamo da je a vrijeme izloženosti bolesti. Promjenu broja osjetljivih osoba

možemo zapisati kao:

$$\frac{dS}{dt} = - \left[\int_0^\tau r(a') I(a', t) da' \right] S, \quad S(0) = S_0. \quad (2.56)$$

Uočimo da stopa zaraze r ovisi o dobi a . Budući da je zarazna osoba zaražena samo ograničeno vrijeme τ , to je gornja granica integrala. Napišimo još jednačbu zarazne populacije $I(a, t)$. U vremenu Δt dolazi do promjene u kronološkoj dobi i do broja zaraznih osoba od (t, a) do $(t + \Delta t, a + \Delta t)$. Zbog zakona očuvanja ukupnog broja osoba u populaciji, promjena broja zaraznih u vremenu Δt mora biti jednaka broju izlječenih. Tu promjenu možemo zapisati kao:

$$I(a + \Delta t, t + \Delta t) - I(a, t) = -\lambda(a) I(a, t) \Delta t,$$

gdje je $\lambda(a)$ stopa oporavka. Za $\Delta t \rightarrow 0$ dobivamo sljedeću parcijalnu diferencijalnu jednačbu:

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial a} = -\lambda(a) I. \quad (2.57)$$

U trenutku $t = 0$ dana je početna dob a za skupinu osjetljivih označena s $I_0(a)$, a za $a = 0$ dolazi do prelaska iz skupine osjetljivih u zaraznu skupinu. Budući da svi novozaraženi dolaze iz skupine osjetljivih, stopa prelaska iz skupine zaraznih u osjetljivu $I(0, t)$ jednaka je $-\frac{dS}{dt}$, pa su početni i rubni uvjeti za jednačbu (2.57) jednaki:

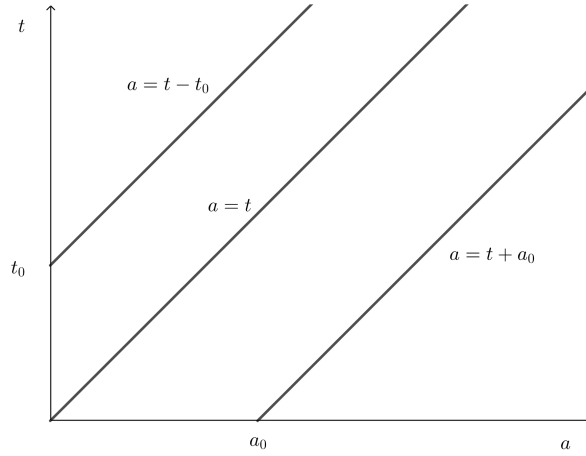
$$I(a, 0) = I_0(a), \quad I(0, t) = -\frac{dS}{dt}, \quad t > 0. \quad (2.58)$$

Zapravo promatramo model koji se sastoji od sustava jednačbi (2.56) - (2.58), gdje su poznate vrijednosti za S_0 i $I_0(a)$ te pretpostavljamo da su poznate funkcije $r(a)$ i $\lambda(a)$. Matematički problem (2.57) rješavamo metodom karakteristika. Metoda karakteristika jedna je od metoda koju koristimo za rješavanje parcijalnih diferencijalnih jednačbi svođenjem na obične diferencijalne jednačbe. Karakteristike jednačbe (2.57) su pravci (vidi Sliku 2.10)

$$\begin{aligned} \frac{dt}{da} = 1 &\implies a = t + a_0, \quad a > t \\ a &= t - t_0, \quad a < t, \end{aligned} \quad (2.59)$$

gdje je a_0 dob pojedinca u vremenu $t = 0$, a t_0 vrijeme nastanka prve zarazne osobe. Broj zaraznih osoba I dobivamo rješavanjem sljedeće obične diferencijalne jednačbe na karakteristikama

$$\frac{dI}{da} = -\lambda(a) I, \quad \frac{dt}{da} = 1. \quad (2.60)$$



Slika 2.10: Pravci predstavljaju karakteristike za jednadžbu zaraznih osoba (2.57). Za $t = 0$ vrijedi da je $I(a, 0) = I_0(a)$, te za $a = 0$ vrijedi $I(0, t) = \frac{dS}{dt}, t > 0$.

Integrirajući jednadžbu (2.60) dobivamo:

$$\begin{aligned} I(a, t) &= I_0(a_0) e^{-\int_{a_0}^a \lambda(a') da'}, & a > t \\ I(a, t) &= I(0, a_0) e^{-\int_0^a \lambda(a') da'}, & a < t \end{aligned} \quad (2.61)$$

Isto tako, iz jednadžbe (2.59) dobivamo:

$$\begin{aligned} I(a, t) &= I_0(a - t) e^{-\int_{a-t}^a \lambda(a') da'}, & a > t \\ I(a, t) &= I(0, a - t) e^{-\int_0^a \lambda(a') da'}, & a < t \end{aligned} \quad (2.62)$$

Dok iz jednadžbe (2.56) dobivamo da je $S(t)$ jednako:

$$S(t) = S_0 e^{-\int_0^t [\int_0^\tau r(a) I(a, t') da] dt'}. \quad (2.63)$$

Koristeći jednadžbu (2.62) za $I(a, t)$ možemo raspisati integral koji se nalazi u jednadžbi (2.63):

$$\begin{aligned} \int_0^\tau r(a) I(a, t') da &= \int_0^{t'} r(a) I(0, t' - a) e^{-\int_0^a \lambda(a') da'} da \\ &+ \int_{t'}^\tau r(a) I_0(a - t') e^{-\int_{a-t'}^a \lambda(a') da'} da. \end{aligned} \quad (2.64)$$

Budući da τ predstavlja vrijeme zaraznosti, zadnji integral nestane ako je $t > \tau$. Koristeći granične uvjete (2.58) za jednadžbu (2.64) dobivamo

$$\begin{aligned} \int_0^t \int_0^\tau r(a)I(a, t')dadt' = & \\ & - \int_0^t \int_0^{t'} r(a)e^{-\int_0^a \lambda(a')da'} \frac{dS(t' - a)}{dt'} da dt' \\ & + \int_0^t \int_{t'}^\tau r(a)I_0(a - t')e^{-\int_{a-t'}^a \lambda(a')da'} da dt'. \end{aligned} \quad (2.65)$$

Izmjenjujući redosljed integracije u prvom integralu na desnoj strani jednakosti dobivamo

$$\begin{aligned} \int_0^t \int_0^\tau r(a)I(a, t')dadt' = & \\ & - \int_0^t r(a)e^{-\int_0^a \lambda(a')da'} (S(t - a) - S_0)dt + m(t), \end{aligned} \quad (2.66)$$

gdje je

$$m(t) = \int_0^t \int_{t'}^\tau r(a)I_0(a - t')e^{-\int_{a-t'}^a \lambda(a')da'} da dt'. \quad (2.67)$$

Uvrštavajući jednadžbu (2.66) u jednadžbu (2.63) dobivamo ovisnost broja osjetljivih o vremenu t :

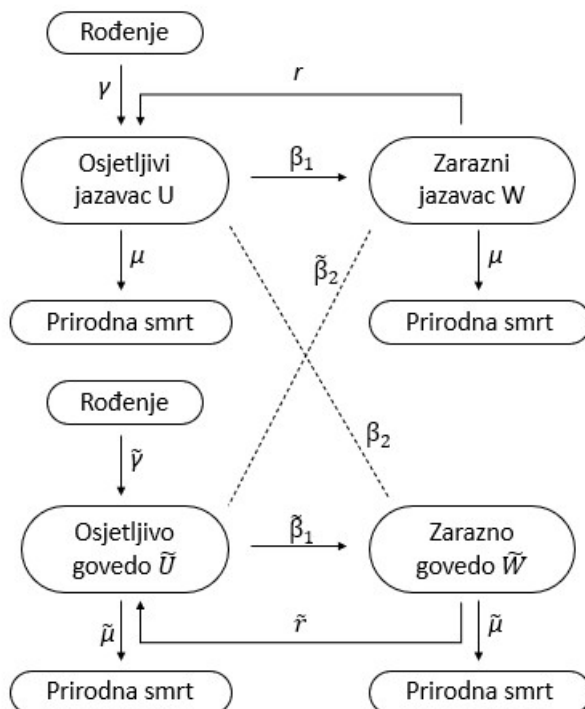
$$S(t) = S_0 e^{-m(t) + \int_0^t r(a)e^{-\int_0^a \lambda(a')da'} (S(t-a) - S_0) da}. \quad (2.68)$$

Bovina tuberkuloza

Bovina tuberkuloza je tipična bolest koja se javlja kod goveda. Uzrokuje je bakterija *Mycobacterium bovis*, a javlja se na stočnim pašnjacima koja kontaminiraju druge životinje, kao na primjer, jazavci. Bovina tuberkuloza je zoonoza što znači da se prenosi sa životinje na čovjeka i time čini jednu od najrasprostranjenijih zaraznih bolesti među zoonozama u svijetu. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2018. godini zabilježeno je 372 slučajeva tuberkuloze kod ljudi što čini incidenciju od 9.1/100 000 ljudi te se zbog toga Hrvatska nalazi među državama s niskom incidencijom tuberkuloze. Također, u razdoblju od 2010. do 2019. godine u Hrvatskoj je potvrđeno ukupno 50 slučajeva Bovine tuberkuloze kod goveda [11].

1993. godine, D. E. Benti i D. Murray uveli su jedan SEIR model koji opisuje širenje Bovine tuberkuloze među jazavcima [3]. Koristeći se njihovim metodama, u ovom poglavlju, prikazat ćemo pojednostavljeni dobno-ovisan SI model širenja Bovine tuberkuloze između dvije populacije, jazavaca i goveda čiju ideju modela slijedimo iz [8]. Dobno-ovisnim modelom možemo opisati kojom brzinom jazavci/goveda starosti a napreduju kroz

faze širenja bolesti u vremenu t . Općenito, dobno-ovisni modeli korisni su kod promatranja ponašanja populacije i njezine reakcije na bolest. Za ovaj model pretpostavljamo da sva novorođenčad (kod goveda i jazavaca) pripada skupini osjetljivih te da je stopa rođenih jazavaca γ i goveda $\tilde{\gamma}$ konstantna. Isto tako, smrt uzrokovana zbog bolesti je zanemariva i pribrojana je u prirodnu smrt za koju se pretpostavlja da je funkcija starosne dobi. Mjerenje dobi a vrši se prema fizičkim karakteristikama životinje. Uzimamo da postoje četiri puta prijenosa za širenje bolesti, sa zaraznog jazavca $W(t, a)$ na osjetljivog jazavca $U(t, a)$, sa zaraznog goveda $\tilde{W}(t, a)$ na osjetljivo govedo $\tilde{U}(t, a)$, sa zaraznog jazavca na osjetljivo govedo i zaraznog goveda na osjetljivog jazavca. Prikaz takvog širenja bolesti prikazan je na slici 2.11 na temelju koje dobivamo sustav sljedećih parcijalnih diferencijalnih jednadžbi:



Slika 2.11: Shematski prikaz širenja Bovine tuberkuloze unutar dvije populacije, jazavaca i goveda. Radi se o dobno-ovisnom SI modelu gdje su skupine osjetljivih jazavaca i goveda označena redom s $U(t, a)$ i $\tilde{U}(t, a)$. Bolest se može širiti ne samo s jazavca na jazavca i goveda na goveda, nego i s jazavca na govedo i obratno. Stope zaraze kojom zarazne populacije jazavaca $W(t, a)$ i goveda $\tilde{W}(t, a)$ utječu na skupine osjetljivih označene su s β_1 , $\tilde{\beta}_1$, β_2 i $\tilde{\beta}_2$. Ostali parametri u modelu su: r i $\tilde{r}$ - stope oporavka; γ i $\tilde{\gamma}$ - stope rođenih; te μ i $\tilde{\mu}$ - stope umrlih jazavaca i goveda redom.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial U}{\partial t} + \frac{\partial U}{\partial a} &= -\lambda_1 U + rW - \mu U, \\
\frac{\partial W}{\partial t} + \frac{\partial W}{\partial a} &= \lambda_1 U - rW - \mu W, \\
\frac{\partial \tilde{U}}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{U}}{\partial a} &= -\tilde{\lambda}_1 \tilde{U} + \tilde{r}\tilde{W} - \tilde{\mu}\tilde{U}, \\
\frac{\partial \tilde{W}}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{W}}{\partial a} &= \tilde{\lambda}_1 \tilde{U} - \tilde{r}\tilde{W} - \tilde{\mu}\tilde{W},
\end{aligned} \tag{2.69}$$

gdje su r i $\tilde{r}$ stope oporavka, a μ i $\tilde{\mu}$ stope umrlih jazavaca i goveda redom. Pod pretpostavkom da je ukupan broj jazavaca N i goveda $\tilde{N}$ konstantan, stopa rođenih mora biti jednaka stopi umrlih ($\gamma = \mu$ i $\tilde{\gamma} = \tilde{\mu}$). λ_1 i $\tilde{\lambda}_1$ nazivamo silama zaraze, a za promatranu populaciju jazavaca i goveda su jednake

$$(J) \quad \lambda_1(t) = \beta_1 \int_0^\infty W(t, a) da + \beta_2 \int_0^\infty \tilde{W}(t, a) da, \tag{2.70}$$

$$(G) \quad \tilde{\lambda}_1(t) = \tilde{\beta}_1 \int_0^\infty \tilde{W}(t, a) da + \tilde{\beta}_2 \int_0^\infty W(t, a) da, \tag{2.71}$$

gdje su $\beta_1, \tilde{\beta}_1, \beta_2$ i $\tilde{\beta}_2$ stope zaraze. Za početnu dob a (u trenutku $t = 0$) uzimamo da je

$$\begin{aligned}
U(0, a) &= U_0(a), & \tilde{U}(0, a) &= \tilde{U}_0(a), \\
W(0, a) &= W_0(a), & \tilde{W}(0, a) &= \tilde{W}_0(a),
\end{aligned} \tag{2.72}$$

dok su rubni uvjeti za obje populacije

$$\begin{aligned}
N(t, 0) &= \gamma \int_0^\infty N(t, 0) da = \gamma N(t), \quad t > 0, \\
\tilde{N}(t, 0) &= \tilde{\gamma} \int_0^\infty \tilde{N}(t, 0) da = \tilde{\gamma} \tilde{N}(t), \quad t > 0.
\end{aligned} \tag{2.73}$$

Zbog pretpostavke da se svi novorođeni jazavci i goveda ($a = 0$) nalaze u skupini osjetljivih, rubni uvjeti (2.73) postaju jednaki

$$\begin{aligned}
U(t, 0) &= N(t, 0) = \gamma N(t), & W(t, 0) &= 0, \\
\tilde{U}(t, 0) &= \tilde{N}(t, 0) = \tilde{\gamma} \tilde{N}(t), & \tilde{W}(t, 0) &= 0,
\end{aligned} \tag{2.74}$$

gdje izraz $\gamma N(t)$ predstavlja broj rođenih jazavaca za svaki t , dok je $N(t)$ ukupan broj jazavaca. Isto vrijedi i za goveda. U bilo kojem trenutku t , starosnu dob jazavaca i goveda možemo prikazati kao

$$\begin{aligned}
N(t, a) &= \gamma N(t) e^{-\int_0^a \mu(s) ds} = \gamma N(t) m(a), \\
\tilde{N}(t, a) &= \tilde{\gamma} \tilde{N}(t) e^{-\int_0^a \tilde{\mu}(s) ds} = \tilde{\gamma} \tilde{N}(t) \tilde{m}(a),
\end{aligned} \tag{2.75}$$

gdje $m(a)$ i $\tilde{m}(a)$ predstavljaju vjerojatnost da će jazavac/govedo doživjeti starosnu dob a . Radi lakše analize, napraviti ćemo bezdimenzionalizaciju sustava (2.69). Bezdimenzionalizacija je vrlo jednostavna tehnika koja nam pomaže u pojednostavljenju diferencijalnih jednačbi smanjenjem broja parametara i skaliranjem pojedine varijable. Time ćemo u ovome modelu dimenzionalne varijable t i a učiniti bezdimenzionalnima označenim s τ i α redom uzimajući da je $\tau = rt$ i $\alpha = ra$ te uvodeći substituciju

$$\begin{aligned} u(t, a) &= \frac{U(t, a)}{N(t, a)}, & w(t, a) &= \frac{W(t, a)}{N(t, a)}, \\ \tilde{u}(t, a) &= \frac{\tilde{U}(t, a)}{\tilde{N}(t, a)}, & \tilde{w}(t, a) &= \frac{\tilde{W}(t, a)}{\tilde{N}(t, a)}. \end{aligned} \quad (2.76)$$

Uklanjanjem izraza koji uključuje stopu smrtnosti te korištenjem supstitucije (2.76) dobivamo sustav:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial \tau} + \frac{\partial u}{\partial \alpha} &= -\frac{1}{r} \lambda_1 u + w, \\ \frac{\partial w}{\partial \tau} + \frac{\partial w}{\partial \alpha} &= \frac{1}{r} \lambda_1 u - w, \\ \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \tau} + \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \alpha} &= -\frac{1}{\tilde{r}} \tilde{\lambda}_1 \tilde{u} + \tilde{w}, \\ \frac{\partial \tilde{w}}{\partial \tau} + \frac{\partial \tilde{w}}{\partial \alpha} &= \frac{1}{\tilde{r}} \tilde{\lambda}_1 \tilde{u} - \tilde{w}, \end{aligned} \quad (2.77)$$

s rubnim uvjetima

$$u(\tau, 0) = 1, \quad w(\tau, 0) = 0, \quad \tilde{u}(\tau, 0) = 1, \quad \tilde{w}(\tau, 0) = 0, \quad (2.78)$$

i početnim uvjetima

$$u(0, \alpha) = u_0(\alpha), \quad w(0, \alpha) = w_0(\alpha), \quad \tilde{u}(0, \alpha) = \tilde{u}_0(\alpha), \quad \tilde{w}(0, \alpha) = \tilde{w}_0(\alpha). \quad (2.79)$$

Sila zaraze za pojedinu populaciju sada je jednaka

$$\begin{aligned} (J) \quad \lambda_1(\tau) &= \frac{\beta_1}{r} \int_0^\infty w(\tau, \alpha) N(\tau, \alpha) d\alpha + \frac{\beta_2}{\tilde{r}} \int_0^\infty \tilde{w}(\tau, \alpha) \tilde{N}(\tau, \alpha) d\alpha, \\ (G) \quad \tilde{\lambda}_1(\tau) &= \frac{\tilde{\beta}_1}{\tilde{r}} \int_0^\infty \tilde{w}(\tau, \alpha) \tilde{N}(\tau, \alpha) d\alpha + \frac{\tilde{\beta}_2}{r} \int_0^\infty w(\tau, \alpha) N(\tau, \alpha) d\alpha. \end{aligned} \quad (2.80)$$

Sila zaraze određuje hoće li se epidemija dogoditi ili ne. Ukoliko je sila zaraze veća od 1, to znači da će više od jednog osjetljivog postati zaražen kad dođe u kontakt s jednim zaraznim što bi značilo da za $\lambda > 1$ kažemo da se radi o epidemiji.

Matematički problem koji je postavljen sustavom jednažbi (2.77) - (2.80) nije moguće riješiti. No međutim, u ravnotežnom stanju relativno lako možemo dobiti rješenja. Nakon dužeg vremena pretpostavljamo da je postignuta ravnoteža, što bi značilo da su svi izrazi s $\frac{\partial}{\partial t}$ jednaki nuli, a preostali izrazi su funkcije ovisne o dobi a . Uočimo da će tada λ_1 i $\tilde{\lambda}_1$ u (2.80) biti konstante. Jednažbe u sustavu (2.77) tada postaju sustav od 4 linearne obične diferencijalne jednažbe spojene u dva para, jedan za $u(\alpha)$ i $w(\alpha)$, te drugi za $\tilde{u}(\alpha)$ i $\tilde{w}(\alpha)$:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial \alpha} &= -\frac{1}{r}\lambda_1 u + w, \\ \frac{\partial w}{\partial \alpha} &= \frac{1}{r}\lambda_1 u - w, \\ \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \alpha} &= -\frac{1}{\tilde{r}}\tilde{\lambda}_1 \tilde{u} + \tilde{w}, \\ \frac{\partial \tilde{w}}{\partial \alpha} &= \frac{1}{\tilde{r}}\tilde{\lambda}_1 \tilde{u} - \tilde{w}.\end{aligned}\tag{2.81}$$

Rješavajući gornje sustave i koristeći granične uvjete (2.78) dobivamo odgovarajuća ravnotežna stanja za osjetljive i zarazne jazavce i goveda:

$$\begin{aligned}u^*(\alpha) &= \frac{\rho \cdot e^{-(\rho+1)\alpha} + 1}{\rho + 1}, \\ w^*(\alpha) &= \frac{\rho \cdot (1 - e^{-(\rho+1)\alpha})}{\rho + 1}, \\ \tilde{u}^*(\alpha) &= \frac{\tilde{\rho} \cdot e^{-(\tilde{\rho}+1)\alpha} + 1}{\tilde{\rho} + 1}, \\ \tilde{w}^*(\alpha) &= \frac{\tilde{\rho} \cdot (1 - e^{-(\tilde{\rho}+1)\alpha})}{\tilde{\rho} + 1}.\end{aligned}\tag{2.82}$$

gdje su $\rho = \frac{\lambda_1}{r}$ i $\tilde{\rho} = \frac{\tilde{\lambda}_1}{\tilde{r}}$. Nakon uvrštavanja dobivenih rješenja (2.82) u (2.80), ravnotežne sile zaraze, označene sa λ_2 i $\tilde{\lambda}_2$ (upotrijebili smo indeks 2 da bismo ih razlikovali od vremenski ovisnih sila zaraze) jednake su:

$$\begin{aligned}(J) \quad \lambda_2 &= \frac{\beta_1 \lambda_2 \gamma N}{r(\lambda_2 + r)} \int_0^\infty m(\alpha) \left[1 - e^{-(\frac{\lambda_2}{r} + 1)\alpha} \right] d\alpha \\ &\quad + \frac{\beta_2 \tilde{\lambda}_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{r}(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r})} \int_0^\infty \tilde{m}(\alpha) \left[1 - e^{-(\frac{\tilde{\lambda}_2}{\tilde{r}} + 1)\alpha} \right] d\alpha, \\ (G) \quad \tilde{\lambda}_2 &= \frac{\tilde{\beta}_1 \tilde{\lambda}_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{r}(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r})} \int_0^\infty \tilde{m}(\alpha) \left[1 - e^{-(\frac{\tilde{\lambda}_2}{\tilde{r}} + 1)\alpha} \right] d\alpha \\ &\quad + \frac{\beta_2 \lambda_2 \gamma N}{r(\lambda_2 + r)} \int_0^\infty m(\alpha) \left[1 - e^{-(\frac{\lambda_2}{r} + 1)\alpha} \right] d\alpha,\end{aligned}\tag{2.83}$$

gdje su $m(\alpha)$ i $\tilde{m}(\alpha)$ vjerojatnosti preživljavanja definirane u jednažbi (2.75).

Daljnjom analizom, ako pretpostavimo da je stopa smrtnosti $\mu(\alpha)$ konstantna, dobivamo da je $m(\alpha) = e^{-\mu a}$ i $\tilde{m}(\alpha) = e^{-\tilde{\mu} a}$ te tada možemo lako izračunati integrale iz (2.83):

$$\begin{aligned}
 (J) \quad \lambda_2 &= \frac{\beta_1 \lambda_2 \gamma N}{\lambda_2 + r} \left[\frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu L}) - \frac{1}{\lambda_2 + r + \mu} (1 - e^{-(\lambda_2 + r + \mu)L}) \right] \\
 &\quad + \frac{\beta_2 \tilde{\lambda}_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r}} \left[\frac{1}{\tilde{\mu}} (1 - e^{-\tilde{\mu} L}) - \frac{1}{\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu}} (1 - e^{-(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu})L}) \right], \\
 (G) \quad \tilde{\lambda}_2 &= \frac{\tilde{\beta}_1 \tilde{\lambda}_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r}} \left[\frac{1}{\tilde{\mu}} (1 - e^{-\tilde{\mu} \tilde{L}}) - \frac{1}{\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu}} (1 - e^{-(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu})\tilde{L}}) \right] \\
 &\quad + \frac{\tilde{\beta}_2 \lambda_2 \gamma N}{\lambda_2 + r} \left[\frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu \tilde{L}}) - \frac{1}{\lambda_2 + r + \mu} (1 - e^{-(\lambda_2 + r + \mu)\tilde{L}}) \right],
 \end{aligned} \tag{2.84}$$

gdje su L i $\tilde{L}$ očekivani životni vijek za jazavce i goveda redom.

Budući da smo dobili spojene transcendentalne jednažbe za utvrđivanje sile zaraze, možemo ih riješiti samo numerički za zadane vrijednosti parametara. Prilikom odabira parametara izuzetno je teško doći do podataka o širenju bolesti između jazavaca i goveda. Parametri koji se odnose na demografiju jazavaca i goveda su poznati, dok se ostali parametri uglavnom biraju proizvoljno. Ovakva procjena podataka otežava dobivanje pouzdanih vrijednosti za sile zaraze (2.83). Kako je kod modeliranja odabir vrijednosti parametara presudan čimbenik u određivanju razine zastupljenosti bolesti, Bentil i Murray koristili su numeričku metodu logičkog pretraživanja parametara (LPS - eng. Logical Parameter Search). LPS metodom, iz zadanog raspona parametara, generiraju se one vrijednosti parametara koji zadovoljavaju određene logičke uvjete. Za primjenu ove metode i postavljanje realnih raspona parametara, korišteni su podaci iz tablice 2.2.

Grafički prikaz (slika 2.12) prikazuje numeričko rješenje promatranog modela za populaciju osjetljivih i zaraznih jazavaca i goveda s obzirom na dob i proteklo vrijeme od trenutka zaraze. Uočimo da broj osjetljivih jazavaca i goveda pada, dok se postupno povećava broj zaraznih jazavaca i goveda. Također, omjer broja zaraznih jazavaca mnogo je veći nego za goveda, što možemo vidjeti i na slici 2.13. Time možemo zaključiti da će se u slučaju ovakvog modela širenja bolesti, bolest širiti uvećini među jazavcima što i potvrđuje činjenica da su oni glavni krivci za kontaminaciju pašnjaka, a time i prijenos bolesti na druge životinje.

Parametar	Oznaka	Vrijednost	LPS procjena
Ukupna populacija (goveda)	$\tilde{N}$	-	10 goveda/km ²
Ukupna populacija (jazavci)	N	2 - 5 jazavca/km ²	3 jazavca/km ²
Stopa umrlih (goveda)	$\tilde{\mu}$	-	0.25 god ⁻¹
Stopa umrlih (jazavci)	μ	0.25 god ⁻¹	0.125 god ⁻¹
Stopa rođenih (goveda)	$\tilde{\gamma}$	-	0.05 god ⁻¹
Stopa rođenih (jazavci)	γ	0.125 god ⁻¹	0.02 god ⁻¹
Prosječna stopa oporavka (goveda)	$\tilde{r}$	-	2 god ⁻¹
Prosječna stopa oporavka (jazavci)	r	2 god ⁻¹	1 god ⁻¹
Stopa zaraze (govedo - govedo)	$\tilde{\beta}_1$	-	2.0 km ² god ⁻¹
Stopa zaraze (govedo - jazavac)	$\tilde{\beta}_2$	-	1.0 km ² god ⁻¹
Stopa zaraze (jazavac - jazavac)	β_1	1.54 km ² god ⁻¹	1.54 km ² god ⁻¹
Stopa zaraze (jazavac - govedo)	β_2	-	3.5 km ² god ⁻¹
Očekivani životni vijek (goveda)	$\tilde{L}$	-	10 god
Očekivani životni vijek (jazavci)	L	3.5 - 5.5 god	10 god

Tablica 2.2: Vrijednosti parametara koje su korištene za unakrsni model širenja Bovine tuberkuloze između jazavaca i goveda. U zadnjem stupcu nalaze se procijenjene vrijednosti parametara dobivenih LPS metodom. (Preuzeto iz [8]).

Promotrimo još situaciju u kojoj prevladava samo unakrsna vrsta infekcije, odnosno s jazvca na govedo i obratno. Zbog te pretpostavke vrijedi da je $\beta_1 = 0 = \tilde{\beta}_1$. Radi lakše analize, pretpostavimo da su stope smrtnosti μ i $\tilde{\mu}$ konstantne. Za ovakav primjer, iz (2.84) dobivamo:

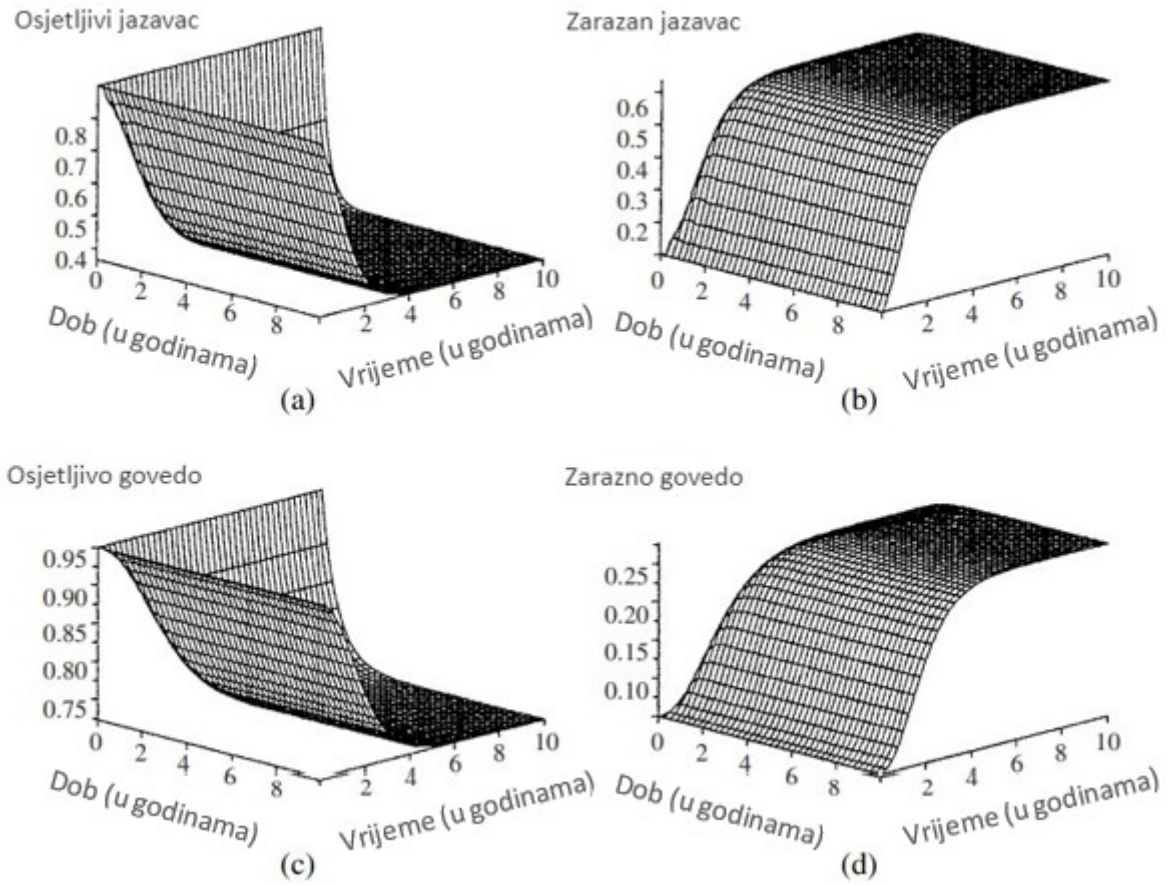
$$\begin{aligned}
 (J) \quad \lambda_2 &= \frac{\beta_2 \tilde{\lambda}_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r}} \left[\frac{1}{\tilde{\mu}} (1 - e^{-\tilde{\mu} L}) - \frac{1}{\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu}} (1 - e^{-(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu}) L}) \right], \\
 (G) \quad \tilde{\lambda}_2 &= \frac{\tilde{\beta}_2 \lambda_2 \gamma N}{\lambda_2 + r} \left[\frac{1}{\mu} (1 - e^{-\mu L}) - \frac{1}{\lambda_2 + r + \mu} (1 - e^{-(\lambda_2 + r + \mu) L}) \right].
 \end{aligned} \tag{2.85}$$

Za slučaj kada $L \rightarrow 0$ i $\tilde{L} \rightarrow 0$ dobivamo da $\lambda_2 \rightarrow 0$ i $\tilde{\lambda}_2 \rightarrow 0$ što i ima smisla. Nas zapravo zanima slučaj kada $L \rightarrow \infty$ i $\tilde{L} \rightarrow \infty$. Tada iz jednadžbe (2.85) dobivamo da za jazavce i goveda vrijedi

$$\frac{\lambda_2}{\tilde{\lambda}_2} = \frac{\beta_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{\mu}(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu})}, \quad \frac{\tilde{\lambda}_2}{\lambda_2} = \frac{\tilde{\beta}_2 \gamma N}{\mu(\lambda_2 + r + \mu)} \tag{2.86}$$

čime dobivamo

$$1 = \frac{\beta_2 \tilde{\beta}_2 \gamma \tilde{\gamma} N \tilde{N}}{\mu \tilde{\mu} (\lambda_2 + r + \mu) (\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu})} \tag{2.87}$$



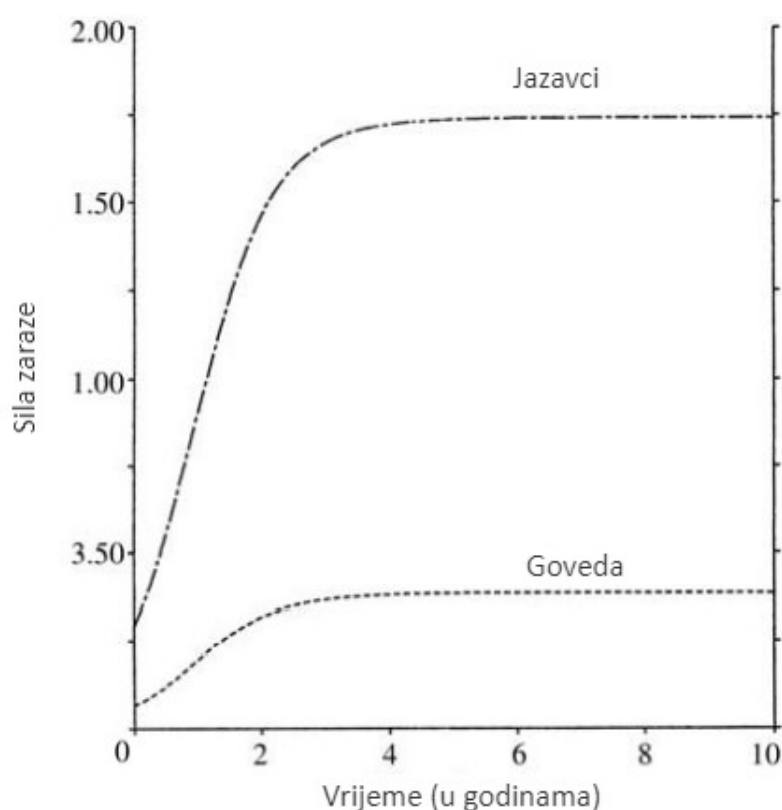
Slika 2.12: Grafički prikaz numeričkog rješenja unakrsnog modela za (a) osjetljive jazavce, (b) zarazne jazavce, (c) osjetljiva goveda i (d) zarazna goveda s obzirom na dob i proteklo vrijeme od trenutka zaraze. Vertikalna os odnosi se na udio promatrane populacije. Iz grafa se može vidjeti da broj osjetljivih jazavaca (a) i goveda (c) s vremenom pada, dok se postupno povećava broj zaraznih jazavaca (b) i goveda (d). Uočimo da je udio zaraznih jazavaca veći od udjela zaraznih goveda što odgovara pretpostavci da jednom zaraženi jazavci dugotrajnije podnose bolest te tako tijekom duljeg razdoblja kontaminiraju pašnjake. Vrijednosti korištenih parametara nalaze se u tablici (2.2). (Preuzeto iz [8])

što možemo zapisati i kao

$$\frac{\beta_2 \gamma N}{\mu(\lambda_2 + r + \mu)} = \left[\frac{\tilde{\beta}_2 \tilde{\gamma} \tilde{N}}{\tilde{\mu}(\tilde{\lambda}_2 + \tilde{r} + \tilde{\mu})} \right]^{-1}. \quad (2.88)$$

U slučaju SEIR modela o kojem su raspravljali Bentil i Murray, uvjeti za epidemiju bili

su svedeni na utvrđivanje je li funkcija λ , dobivena iz (2.80) imala rješenje $\lambda > 1$. Na temelju toga dobivene su vrijednosti parametara i definiran je prag za nastanak epidemije. Kao što smo već spomenuli, vrlo je teško utvrditi stvarnu silu zaraze za promatrane populacije jazavaca i goveda. Primjenom LPS metode moguće je napraviti predviđanje koristeći se jednadžbama modela. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je moguće procijeniti ravnotežne vrijednosti sile zaraze, a uzimajući stopu smrtnosti jazavaca i goveda konstantnom daje obrnuto proporcionalan odnos povezanosti tih dviju skupina što nam olakšava predviđanje dinamike prijenosa bolesti unutar različitih populacija.



Slika 2.13: Grafički prikaz sile zaraze koja se odnosi na širnje dinamike bolesti između skupine jazavaca i goveda. Model je napravljen po pretpostavci da jazavci u većem broju obitavaju u naseljenim mjestima koja su podložna bržem širenju zaraze između njih što čini sve veću silu zaraze za jazavce. Iz grafa se može vidjeti da se sila zaraze s vremenom stabilizira i za goveda i za jazavce. (Preuzeto iz [8])

Dodatak A

Analiza nelinearnih sustava diferencijalnih jednadžbi

Ravnotežna stanja

Općeniti nelinearni sustav diferencijalnih jednadžbi možemo zapisati kao

$$\dot{x} = f(x, t) \quad (\text{A.1})$$

gdje je $f : \Omega \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ nama poznata funkcija, a rješenje ovog sustava je funkcija $x : I \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ definirana na intervalu $I \subseteq \mathbb{R}$ takva da za $t \in I$ vrijedi (A.1).

Kod analize ovakvih sustava tražimo ravnotežna stanja (točke) kako bismo odredili ponašanje sustava (A.1) u njihovoj okolini. U nastavku slijedi definicija ravnotežne točke.

Definicija A.0.1. ([10]) Za točku $x_0 \in \mathbb{R}^n$ kažemo da je ravnotežna točka sustava (A.1) ako vrijedi

$$f(x_0) = 0.$$

U nekim slučajevima moguće je nelinearni sustav prikazati kao aproksimaciju linearnog sustava

$$\dot{x} = Ax, \quad (\text{A.2})$$

pri čemu je $A = [Df(x_0)]_{(e,e)} \in M_n(\mathbb{R})$ Jacobijeva matrica od f koju prema [10], računamo kao

$$A = [Df(x_0)]_{(e,e)} = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x_0) \right]_{i,j=1,\dots,n}.$$

Definicija A.0.2. ([10]) Matricu $A = [Df(x_0)]_{(e,e)}$ sustava (A.2) zovemo linearizacijskom matricom sustava (A.1).

Stabilnost autonomnih sustava

Pitanje stabilnosti sustava obično je vrlo teško riješiti jer ne možemo eksplicitno riješiti jednadžbu (A.1). Jedini slučaj koji možemo promatrati je kada $f(x, t)$ izričito ne ovisi o t . Takve diferencijalne jednadžbe zovemo autonomnim jednadžbama. Prema [4], za autonomne diferencijalne općenito postoje dva slučaja u kojima možemo u potpunosti riješiti pitanje stabilnosti; (i) kada nas zanima stabilnost linearnog sustava $\dot{f}(x) = Ax$, (ii) kada nas zanima stabilnost ravnotežnog rješenja sustava $\dot{x} = f(x)$. Slijedi osnovna definicija stabilnosti za proizvoljno rješenje (ne nužno ravnotežno) autonomnog sustava (A.1).

Definicija A.0.3. ([4]) Kažemo da je rješenje $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ sustava (A.1) stabilno ako za svaki $\epsilon > 0$ postoji $\delta > 0$ tako da za svako rješenje $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ sustava koje u početnom trenutku zadovoljava

$$|x_i(0) - \bar{x}_i(0)| < \delta, \quad i = 1, \dots, n,$$

vrijedi

$$|x_i(t) - \bar{x}_i(t)| < \epsilon, \quad t > 0, \quad i = 1, \dots, n.$$

Za slučaj linearnog autonomnog sustava oblika

$$\dot{x} = f(x), \quad A \in M_n(\mathbb{R}), \quad (\text{A.3})$$

vrijedi sljedeći teorem:

Teorem A.0.4. ([4]) Neka je $A \in M_n(\mathbb{R})$ i $\sigma(A)$ njen spektar. Tada je svako rješenje linearnog sustava (A.3) stabilno ako i samo ako vrijedi

$$\begin{aligned} (\forall \lambda \in \sigma(A)) \quad \operatorname{Re} \lambda \leq 0 \quad \& \\ \operatorname{Re} \lambda = 0 \quad \Rightarrow \quad a_\lambda = g_\lambda, \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

pri čemu je a_λ algebarska, a g_λ geometrijska kratnost svojstvene vrijednosti λ .

Dokaz. Svako rješenje $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))$ sustava $\dot{x} = Ax$ je oblika $x(t) = e^{At}x(0)$. Neka je $\bar{x}_{ij}(t)$ element i -tog reda i j -tog stupca matrice e^{At} i neka je $x(0) = (x_1(0), \dots, x_n(0))$. Tada za i -ti element od $x(t)$ vrijedi

$$x_i(t) = \bar{x}_{i1}(t)x_1(0) + \dots + \bar{x}_{in}(t)x_n(0) = \sum_{j=1}^n \bar{x}_{ij}(t)x_j(0).$$

Pretpostavimo da za sve svojstvene vrijednosti λ matrice e^{At} vrijedi $Re \lambda < 0$ te neka je $-\alpha_1$ najveća vrijednost $Re \lambda$. Kako vrijedi $-\alpha_1 < -\alpha < 0$, $\forall \alpha$ unutar intervala, možemo pronaći vrijednost K takvu da je $|\bar{x}_{ij}(t)| \leq K e^{-\alpha t}$, $t \geq 0$. Stoga vrijedi,

$$|x_i(t)| \leq \sum_{j=1}^n K e^{-\alpha t} |x_j(0)| = K e^{-\alpha t} \sum_{j=1}^n |x_j(0)|,$$

za neke pozitivne vrijednosti K i α . Sada vidimo da je $|x_j(0)| \leq \|x(0)\|$ odakle slijedi

$$\|x(t)\| = \max |x_1(t)|, \dots, |x_n(t)| \leq n K e^{-\alpha t} \|x(0)\|.$$

Neka je $\epsilon > 0$ i $\delta = \frac{\epsilon}{nK}$, tada je $\|x(t)\| < \epsilon$ ako $\|x(0)\| < \delta$, $t \geq 0$ što slijedi iz

$$\|x(t)\| \leq n K e^{-\alpha t} \|x(0)\| < \frac{nK\epsilon}{nK} = \epsilon.$$

Dakle, zaključujemo da je rješenje sustava (A.3) stabilno. $\square$

Routh-Hurwitzov kriterij stabilnosti

Routh-Hurwitzov kriterij stabilnosti se odnosi na jednadžbu nekog sustava n -tog reda:

$$a_n r^n + a_{n-1} r^{n-1} + \dots + a_1 r + a_0 = 0. \quad (\text{A.5})$$

Da bi sustav bio stabilan, prema Routh-Hurwitzovom kriteriju mora zadovoljiti dva uvjeta:

- 1) Svi koeficijenti a_i u jednadžbi (A.5) moraju biti pozitivni i različiti od nule.
- 2) Svi elementi u prvom stupcu Routhovog polja moraju biti istog predznaka, što zbog prvog uvjeta znači da moraju biti pozitivni. Routhovo polje ima oblik:

$$\begin{array}{cccc} r^n : & a_n & a_{n-2} & a_{n-4} & \dots \\ r^{n-1} : & a_{n-1} & a_{n-3} & a_{n-5} & \dots \\ r^{n-2} : & b_1 & b_2 & b_3 & \dots \\ r^{n-3} : & c_1 & c_2 & c_3 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \end{array} \quad (\text{A.6})$$

gdje su a_i koeficijenti jednadžbe (A.5), a ostale elemente računamo kao:

$$\begin{aligned} b_1 &= \frac{- \begin{vmatrix} a_n & a_{n-2} \\ a_{n-1} & a_{n-3} \end{vmatrix}}{a_{n-1}}, & b_2 &= \frac{- \begin{vmatrix} a_n & a_{n-4} \\ a_{n-1} & a_{n-5} \end{vmatrix}}{a_{n-1}}, & b_3 &= \frac{- \begin{vmatrix} a_n & a_{n-6} \\ a_{n-1} & a_{n-7} \end{vmatrix}}{a_{n-1}}, \\ c_1 &= \frac{- \begin{vmatrix} a_{n-1} & a_{n-3} \\ b_1 & b_2 \end{vmatrix}}{b_1}, & c_2 &= \frac{- \begin{vmatrix} a_{n-1} & a_{n-5} \\ b_1 & b_3 \end{vmatrix}}{b_1}, & c_3 &= \frac{- \begin{vmatrix} a_{n-1} & a_{n-7} \\ b_1 & b_4 \end{vmatrix}}{b_1}. \end{aligned}$$

Ako se radi o kubnoj jednadžbi, prema drugom Routh-Hurwitzovom uvjetu svi elementi prvog stupca Routhovog polja

$$\begin{array}{lll} r^3 : & a_3 & a_1 \\ r^2 : & a_2 & a_0 \\ r^1 : & \frac{a_2 a_1 - a_3 a_0}{a_2} & \\ r^0 : & a_0 & \end{array} \quad (\text{A.7})$$

trebaju biti pozitivni. Ukoliko je prvi uvjet zadovoljen, iz drugog uvjeta slijedi da će sustav biti stabilan ako vrijedi:

$$a_2 a_1 - a_3 a_0 > 0. \quad (\text{A.8})$$

Dodatak B

Programi i alati

Programski jezik Python

Simulacije modela mogu se raditi u različitim programskim jezicima, kao što su R i Python ili programskim alatima poput Matlab, Mathematica, itd. Zbog jednostavnosti, koristili smo programski jezik Python [5] kako bi prikazali simulacije promatranih modela.

Moduli u Pythonu

Python u sebi sadrži određen broj unaprijed definiranih biblioteka naredbi koje nazivamo modulima. Moduli se sastoje od skupova funkcija koje su opće korisne za pisanje koda, a izrađeni su s ciljem kako bi se korisnicima olakšao sam proces pisanja koda. Kako bi se pozvala određena funkcija, potrebno je znati naziv funkcije i modula koji je sadrži. Ukoliko koristimo više funkcija iz istog modula, umjesto naziva potrebnih funkcija pišemo *. Budući da se pri pisanju koda teži preglednijem rasporedu tekstualnih dijelova koda, nazivi modula i funkcija mogu se pojednostaviti koristeći njihove skraćene nazive. Na slici B.1 prikazan je primjer pozivanja modula *Math* te definiranje skraćenice *np* koju želimo koristiti kao zamjenu za modul *NumPy*. Za analizu i vizualizaciju složenijih sustava koriste se

```
from math import *  
import numpy as np
```

Slika B.1: Primjer pozivanja modula te pozivanja modula pod skraćenim nazivom

složenije funkcije koje su također unaprijed definirane i implementirane u zasebne module, no nisu dio standardne biblioteke u Pythonu. Te je module potrebno dodatno instalirati na računalo. Za naše potrebe, koristili smo pet modula: *Math*, *SciPy*, *NumPy*, *Matplotlib* i *Scikit-learn*, a u nastavku slijedi kratki opis svakog od ovog modula.

1. Modul **Mathematical functions - math** je modul koji je po standardu implementiran u biblioteku te sadrži osnovne funkcije i konstante.
2. **Scientific Python - SciPy** je modul koji se koristi za numeričko rješavanje diferencijalnih jednadžbi i za metode iz područja linearne algebre.
3. U modulu **Numerical Python - NumPy** podržane su trigonometrijske, eksponencijalne i logaritamske funkcije, statističke metode i generatori nasumičnih brojeva. Ovaj modul uglavnom se koristi kod rada s nizovima jer omogućava lakše upravljanje nizovima poput indeksiranja i sortiranja različitih elemenata.
4. **Mathematical Plotting Library - Matplotlib** je modul koji služi za prikaz dvodimenzionalnih i trodimenzionalnih grafičkih prikaza.
5. **Scikit-learn** je modul koji se koristi za strojno učenje. U ovome radu, koristili smo ovaj modul za primjenu linearne regresije.

Na sljedećoj stranici nalaze se kodovi u Pythonu za pojedine slike ovog rada.

Python kodovi

```
import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt

r = 0.03156
a = 0.0714

t = np.linspace(0, 100, 1000)
S0 = 13.5741
I0 = 0.5634
R0 = 0.1843
x0 = S0, I0, R0

def dxdt(x, t, *args):
    S, I, R = x
    r, a = args
    dSdt = -r*S*I
    dIdt = r*S*I - a*I
    dRdt = a*I
    return dSdt, dIdt, dRdt

sol = odeint(dxdt, x0, t, args=(r, a))
plt.plot(t, sol[:, 0], label='S(t)')
plt.plot(t, sol[:, 1], label='I(t)')
plt.plot(t, sol[:, 2], label='R(t)')
plt.legend(loc='best')
plt.xlabel('Vrijeme (u danima)')
plt.ylabel('Osjetljivi, zarazni, izliječeni')
plt.show()
```

Slika B.2: Python kod za sliku 1.5

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt

N1 = 100000
N2 = 100000
r1 = 0.00016
a1 = [12, 22, 32, 52]
r2 = 0.00024
a2 = [8, 8, 8, 8]

t = np.linspace(0, 5, 1000)
I0 = 10
J0 = 10
x0 = I0, J0

for i in range(4):
    def dxdt(x, t, *args):
        I, J = x
        N1, N2, r1, r2, a1[i], a2[i] = args
        dIdt = r1*J*(N1 - I) - a1[i]*I
        dJdt = r2*I*(N2 - J) - a2[i]*J
        return dIdt, dJdt

    Is1 = (N1*N2 - ((a1[i]*a2[i])/(r1*r2)))/((a1[i]/r1) + N2)
    Is2 = (N1*N2 - ((a1[i]*a2[i])/(r1*r2)))/((a2[i]/r2) + N1)

    r_0 = (r1*r2*N1*N2)/(a1[i]*a2[i])
    sol = odeint(dxdt, x0, t, args=(N1, N2, r1, r2, a1[i], a2[i]))
    plt.plot(t, sol[:, 1], label='R0 = {:.2}'.format(r_0))

    plt.legend(loc='best')
    plt.xlabel('Vrijeme')
    plt.ylabel('Broj zaraznih')
    plt.grid()

plt.show()

```

Slika B.3: Python kod za sliku 2.3

```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt

m = 2
N1 = 1000
N2 = 1000
r1 = 0.016
a1 = [m + i for i in range(5, 55, 5)]
r2 = 0.024
a2 = [8 for i in range(10)]

t = np.linspace(0, 5, 1000)
I0 = 10
J0 = 10
x0 = I0, J0

for i in range(9):
    def dxdt(x, t, *args):
        I, J = x
        N1, N2, r1, r2, a1[i], a2[i] = args
        dIdt = r1*J*(N1 - I) - a1[i]*I
        dJdt = r2*I*(N2 - J) - a2[i]*J
        return dIdt, dJdt

    Is1 = (N1*N2 - ((a1[i]*a2[i])/(r1*r2)))/((a1[i]/r1) + N2)
    Is2 = (N1*N2 - ((a1[i]*a2[i])/(r1*r2)))/((a2[i]/r2) + N1)

    r_0 = (r1*r2*N1*N2)/(a1[i]*a2[i])
    sol = odeint(dxdt, x0, t, args=(N1, N2, r1, r2, a1[i], a2[i]))
    plt.plot(Is1, Is2, 'o', label='R0 = {:.2}'.format(r_0))
    plt.legend(loc='best')
    plt.xlabel('I(t)')
    plt.ylabel('I*(t)')

plt.show()

```

Slika B.4: Python kod za sliku 2.4


```

import numpy as np
from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt

B = 1333.3
mi =(1/32)
v = 0.2
p = 0.3
d = 1
R0 = 7

def hiv(x, t, *args):
    X, Y, Z, A, N = x
    B, mi, v, p, d, R0 = args
    lc = (R0* v * Y)/N
    dXdt = B - mi*X - lc*X
    dYdt = lc*X - (v + mi)*Y
    dZdt = (1 - p)*v*Y - mi*Z
    dAdt = p*v*Y - (d + mi)*A
    dNdt = B - mi*N - d*A
    return dXdt, dYdt, dZdt, dAdt, dNdt

t = np.linspace(0, 30, 1000)
X0 = 39999
Y0 = 1
Z0 = 0
A0 = 0
N0 = 40000
x0 = X0, Y0, Z0, A0, N0
sol = odeint(hiv, x0, t, args=(B, mi, v, p, d, R0))

plt.plot(t, sol[:, 0], label='S(t)')
plt.plot(t, sol[:, 1], label='I(t)')
plt.plot(t, sol[:, 2], label='Z(t)')
plt.plot(t, sol[:, 3], label='A(t)')
plt.legend(loc='best')
plt.xlabel('Godine')
plt.ylabel('Ukupna populacija')
plt.show()

```

Slika B.5: Python kod za sliku 2.6

```

from math import *
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from sklearn.linear_model import LinearRegression

fig = plt.figure(figsize=(15,5))
fig.subplots_adjust(wspace = 0.15, hspace = 0.3)
ax1 = fig.add_subplot(1,2,1)
ax2 = fig.add_subplot(1,2,2)
ax1.set_yscale('symlog')
ax2.set_yscale('symlog')

#pacijent 1
x = np.array([-7, -4, 1, 4, 8, 11, 15, 22, 29]).reshape((-1, 1))
y = np.array([140000, 363830, 232200, 165770, 20750, 11830, 8450, 4300, 3250])
z = np.log(y)

model = LinearRegression().fit(x, z)

r_sq = model.score(x, z)
print('coefficient of determination:', r_sq)
print('intercept:', model.intercept_)
print('slope:', model.coef_)

b = np.exp(model.intercept_)
a = model.coef_

k = b*np.exp(a*x)
ax1.plot(x, k, color = 'r')
ax1.scatter(x, y)
ax1.set_xlabel("Dani")
ax1.set_ylabel("HIV-1 RNA/ml")
plt.yticks([100, 1000, 10000, 100000, 1000000])

```

Slika B.6: Python kod za sliku 2.8/1

```
#pacijent 2
x = np.array([-7, -4, 1, 4, 8, 11, 15, 22, 29]).reshape((-1, 1))
y = np.array([79800, 79800, 75510, 50930, 16600, 8910, 4820, 3640, 2600])
z = np.log(y)

model = LinearRegression().fit(x, z)

r_sq = model.score(x, z)
print('coefficient of determination:', r_sq)
print('intercept:', model.intercept_)
print('slope:', model.coef_)

b = np.exp(model.intercept_)
a = model.coef_

k = b*np.exp(a*x)
ax2.plot(x, k, color = 'r')
ax2.scatter(x, y)
ax2.set_xlabel("Dani")
plt.yticks([1000, 10000, 100000])

plt.show()
```

Slika B.7: Python kod za sliku 2.8/2

```

from scipy.integrate import odeint
import matplotlib.pyplot as plt
from math import *

N = 480
k = 0.0000343
de = 0.43
a = 1
c = 2.9635
T0 = 180

t = np.linspace(0, 6, 1000)
Ti0 = 0
Vi0 = 100000
Vni0 = 0
x0 = Ti0, Vi0, Vni0
npp = [0.2, 0.5, 0.8]

for i in range(3):
    def dxdt(x, t, *args):
        Ti, Vi, Vni = x
        npp[i], N, k, de, a, c = args
        dTidt = k*Vi*(T0 + a*t) - de*Ti
        dVidt = (1 - npp[i])*N*de*Ti - c*Vi
        dVnidt = npp[i]*N*de*Ti - c*Vni
        return dTidt, dVidt, dVnidt

    sol = odeint(dxdt, x0, t, args=(npp[i], N, k, de, a, c))
    plt.plot(t, sol[:, 1] + sol[:, 2], label='np = {}'.format(npp))
    plt.legend(loc='best')
    plt.xlabel('Dani')
    plt.ylabel('Ukupna koncentracija virusa')

plt.show()

```

Slika B.8: Python kod za sliku 2.9

Bibliografija

- [1] R. M. Anderson, G. F. Medley, R. M. May i A. M. Johnson, *A Preliminary Study of the Transmission Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus (HIV), the Causative Agent of AIDS*, IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology (1986), br. 3, 229–263.
- [2] N. T. J. Bailey, *Introduction to the Modelling Venereal Disease*, J. Math. Biology (1979), br. 8, 301–322.
- [3] D. E. Benti i J. D. Murray, *Modelling bovine tuberculosis in badgers*, Journal of Animal Ecology (1993), br. 62, 239–250.
- [4] M Braun, *Differential Equations and Their Applications, Third Edition*, Springer-Verlag New York Inc., New York, 1983.
- [5] L. Budin, P. Brođanac, Z. Markučić i S. Perić, *Rješavanje problema programiranjem u Pythonu*, Element, Zagreb, 2012.
- [6] D. D. Ho, A. U. Neumann, A. S. Perelson, W. Chen, J. M. Leonard i M. Markowitz, *Rapid Turnover of Plasma Virions and CD4 Lymphocytes in HIV-1 Infection*, Nature (1995), br. 373, 123–126.
- [7] W. O. Kermack i A. G. McKendrick, *Contributions to the mathematical theory of epidemics*, Proc. R. Soc. Lond. A 115 (1927), 700–721.
- [8] J.D. Murray, *Mathematical Biology. I. An introduction, Third Edition*, Springer-Verlag New York Inc., New York, 2002.
- [9] A. S. Perelson i P. W. Nelson, *Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo*, SIAM Rev. (1999), br. 41, 3–44.
- [10] L Perko, *Differential Equations and Dinamical Systems, Third Edition*, Springer-Verlag New York Inc., New York, 2001.

- [11] Republika Hrvatska, Ministarstvo poljoprivrede, Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane, *Program iskorjenjivanja i nadziranja tuberkuloze goveda u Republici Hrvatskoj u 2020. godini*, (2020).
- [12] A. Quarteroni, N. Parolini, L. Dede, P. F. Antonietti, G. Ardenghi, A. Manzoni, E. Miglio, A. Pugliese i M. Verani, *SUIHTER: A new mathematical model for COVID-19. Application to the analysis of the second epidemic outbreak in Italy*, ArXiv abs/2101.03369 (2021).
- [13] D. Ropac i sur., *Epidemiologija zaraznih bolesti*, Medicinska naklada, Zagreb, 2003.
- [14] R. Singh Yadav, *Mathematical Modeling and Simulation of SIR Model for COVID-2019 Epidemic Outbreak: A Case Study of India*, INFOCOMP Journal of Computer Science (2020), br. 19(2), 1–9.
- [15] K. Zobel Štauber, M. Tadić, D. Cvitković, M. Pavlak i J. Šimić, *Deterministički simulacijski modeli u veterinarskoj analitičkoj epidemiologiji*, Veterinarska stanica 40 (2009), br. 3, 151–160.

Sažetak

U suvremenom društvu vrlo je važno ne samo donositi dobre odluke u određenoj situaciji nego i predvidjeti neke buduće događaje. Da bi predviđanje budućih zbivanja bilo što vjerodostojnije, potrebno je prikupiti što više informacija o postojećem problemu. Jedan od takvih problema su zarazne bolesti, njihov uzrok i širenje. S razvojem tehnologije počele su se razvijati i znanstveno-istraživačke djelatnosti koje su korištenjem određenih metoda (poput matematičkog modeliranja) omogućile pristup rješavanju problema. U ovom su radu promatrani jednostavni matematički modeli koji se koriste u epidemiologiji pri modeliranju dinamike širenja zaraznih bolesti poput bovine tuberkuloze i HIV-a te su napravljene simulacije tih modela u programskom jeziku Python koristeći se stvarnim podacima.

Summary

In modern society, it is crucial not only to make good decisions in a given situation but also to anticipate future events. In order to predict future events as realistic as possible, it is necessary to gather as much information as possible about the existing problem. One such problem is infectious diseases, their cause, and their spread. With the development of technology, scientific research activities began to develop, which, using specific methods (such as mathematical modeling), provided an approach to solving problems. This thesis observes simple mathematical models used in epidemiology in modeling the dynamics of the spread of infectious diseases such as bovine tuberculosis and HIV. At the end of these models, we have made simulations written in Python by using actual data.

Životopis

Rođena sam 20. prosinca 1993. godine u Zagrebu. Završila sam osnovnu školu Vrbani u Zagrebu. 2012. godine završavam Tehničku školu Ruđera Boškovića u Zagrebu, smjer: tehničar za računalstvo. Iste godine upisujem integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Fizike (smjer: istraživačka fizika) na Fizičkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nakon dvije godine prelazim na integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Matematike i fizike (nastavnički smjer) na Matematičkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.