

Osnovna reprodukcijska števila in podkritična endemična ravnovesna stanja v epidemioloških problemih

Katarina Černe

30. maj 2019

1 Uvod

Pri veliko epidemioloških modelih je eno izmed ravnovesnih stanj ravnovesje brez okužbe (DFE). Pri analizi teh modelov nam pomembne informacije nudi t.i. osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 . Če je $\mathcal{R}_0 < 1$, je DFE lokalno asimptotsko stabilno, kar pomeni, da se bolezen ne bo razširila v populaciji. Če pa je $\mathcal{R}_0 > 1$, pa je DFE nestabilno in razširjenje bolezni je možno.

Vseeno pa izpolnjen pogoj $\mathcal{R}_0 < 1$ ne zagotavlja nujno, da lahko bolezen izkoreninimo. Kljub temu, da je pri $\mathcal{R}_0 < 1$ DFE lokalno asimptotsko stabilno, lahko v okolici DFE obstajajo nestabilna podkritična endemična ravnovesna stanja, ki povzročajo, da bolezen ostaja prisotna v populaciji oziroma povzroči epidemijo.

V tej seminarski nalogi si ogledamo definicijo osnovnega reprodukcijskega števila \mathcal{R}_0 za razdrobljene modele, pokažemo, da \mathcal{R}_0 res nudi podatke o stabilnosti ravnovesnega stanja brez bolezni DFE, opišemo pogoje za obstoj podkritičnih stanj in teorijo uporabimo na primeru.

2 Osnovno reprodukcijsko število v razdrobljenih epidemioloških problemih

Najprej si oglejmo splošno strukturo modela populacije, s katerim bomo delali. Imejmo heterogeno populacijo, ki jo lahko razdelimo v n homogenih razredov. Naj vektor $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ označuje velikost populacije v vsakem izmed n razredov. Zaradi biološke smiselnosti mora seveda veljati $x_i \geq 0$, $i = 1, 2, \dots, n$. Razredi se med seboj ločijo na okužene in neokužene. Naj bo prvih m razredov okuženih, preostali pa neokuženi. Vpeljimo še oznako $X_s = \{x \geq 0 | x_i = 0, i = 1, \dots, m\}$, to je množica vseh stanj, v katerih ni bolezni.

Sedaj z $\mathcal{F}_i(x)$ označimo stopnjo pojavitve novih okužb v razredu i . Z $\mathcal{V}_i^+(x)$ označimo stopnjo prehoda v i -ti razred, ki se ne zgodi zaradi novih okužb temveč iz drugih razlogov, \mathcal{V}_i^- pa naj označuje stopnjo prehoda iz i -tega razreda.

Model prenosa okužbe lahko zapišemo na naslednji način:

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i - \mathcal{V}_i, \quad (1)$$

kjer je $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ in $i = 1, \dots, n$. Pisali bomo tudi $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_1, \mathcal{F}_2, \dots, \mathcal{F}_n)$ in $\mathcal{V}_1, \mathcal{V}_2, \dots, \mathcal{V}_n$.

Dobljeni sistem lineariziramo:

$$\dot{x} = Df(x_0)(x - x_0), \quad (2)$$

kjer z x_0 označimo DFE, z $Df(x_0)$ pa Jacobijevo matriko preslikave $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$. Za funkcije f_i morajo veljati še naslednje predpostavke:

- (A1) $x \geq 0 \Rightarrow \mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$
- (A2) $x_i = 0 \Rightarrow \mathcal{V}_i^- = 0$, kar pomeni, da prehodi iz praznega razreda niso možni.
- (A3) $\mathcal{F}_i = 0$ za $i > m$, kar pomeni, da nimamo okuženih posameznikov v neokuženih razredih - ko se posameznik okuži, preide v okužen razred
- (A4) $x \in X_s \Rightarrow \mathcal{F}_i(x) = 0$ in $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ za $i = 1, \dots, m$ To pomeni, da okužba ne pride "od zunaj" temveč samo iz razredov znotraj populacije.
- (A5) $\mathcal{F}(x) = 0 \Rightarrow$ vse lastne vrednosti matrike $Df(x_0)$ imajo negativne realne dele, torej, omejimo se na sisteme, kjer je DFE stabilno, če nimamo novih okužb.

Za lažje delo s prej definiranimi funkcijami si oglejmo naslednjo lemo.

Lema 1. *Naj bo x_0 DFE sistema 1 in naj funkcije f_i zadoščajo predpostavkam (A1)-(A5). Potem sta Jacobijevi matriki za \mathcal{F} in \mathcal{V} oblike*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix},$$

kjer sta F in V $m \times m$ matriki, definirani kot

$$\left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]_{i,j=1,\dots,m}, \quad \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]_{i,j=1,\dots,m}.$$

Velja še, da je F nenegativna, V je nesingularna M -matrika in vse lastne vrednosti matrike J_4 imajo pozitivne realne dele.

Opomba 1. *Pravimo, da je neka matrika M -matrika, če je Z -matrika in imajo njene lastne vrednosti nenegativne realne dele. Matriko imenujemo Z -matrika, če so vsi njeni izvendiagonalni elementi nepozitivni.*

Sedaj ko imamo definiran model populacije, lahko definiramo osnovno reprodukcijsko število. Osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 v epidemiološkem modelu interpretiramo kot pričakovano število novih okužb, ki jih povzroči okuženi posameznik v sicer popolnoma dovzetni populaciji. Če je $R_0 < 1$, torej v povprečju okuženi posameznik v času svoje okuženosti ustvari manj kot eno novo okužbo in okužba se zato ne bo razširila. Podobno, če je $R_0 > 1$, v povprečju okuženi posameznik ustvari več kot enega novega okuženega, kar pomeni, da se okužba lahko razširi po populaciji.

Matematično lahko v primeru, da imamo samo en razred okuženih, \mathcal{R}_0 definiramo kot produkt med stopnjo okužbe in pričakovanim časom, ki ga okuženi posameznik preživi v okuženem razredu. V modelu z več okuženimi razredi pa \mathcal{R}_0 izpeljemo na naslednji način.

Opazovati moramo, kaj se dogaja z okuženim posameznikom, ki ga uvedemo v populacijo brez bolezni, torej v populacijo v DFE x_0 . Ker v začetku še nimamo okužbe, je $D\mathcal{F}(x_0)$ ničeln, torej opazujemo enačbo

$$\dot{x} = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0) \quad (3)$$

Sedaj s $\Psi_i(0)$ označimo število okuženih, ki jih v začetku uvedemo v i -ti razred. Naj bo $\Psi(t) = (\Psi_1(t), \dots, \Psi_m(t))^T$ število okuženih ob času t . Po lemi 1 se da zapisati $D\mathcal{V}$ kot $\begin{bmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix}$, kjer je V velikosti $m \times m$, vektor Ψ pa v bistvu predstavlja prvih m komponent vektorja x , ki reši enačbo 3. Torej $\Psi(t)$ reši enačbo $\Psi'(t) = -V\Psi(t)$. Ta enačba ima enolično rešitev $\Psi(t) = e^{-Vt}\Psi(0)$.

Pričakovano število okužb, ki jih ustvarijo okuženi posamezniki v tem primeru, se izračuna kot $\int_0^\infty F\Psi(t)dt = \int_0^\infty Fe^{-Vt}\Psi(0)dt = FV^{-1}\Psi(0)$. Po lemi 1 je matrika V nesingularna, torej V^{-1} obstaja.

Sedaj si oglejmo interpretacijo matrike FV^{-1} , ki jo imenujemo tudi matrika naslednje generacije. Element na (i, j) -tem mestu v matriki F predstavlja stopnjo, s katero okuženi posamezniki iz razreda j ustvarijo nove okužbe v razredu i . Element na (j, k) -tem mestu v matriki V^{-1} predstavlja pričakovani čas, ki ga nek okuženi posameznik, ki je začel v k -tem razredu, preživi v j -tem razredu v času svojega življenja. Torej je (i, k) -ti element matrike FV^{-1} pričakovano število novih okužb, ki jih okuženi posameznik, ki smo ga na začetki uvedli v k -ti razred, povzroči v i -tem razredu.

Osnovno reprodukcijsko število definiramo kot spektralni radij matrike FV^{-1} :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}).$$

O povezavi med osnovnim reprodukcijskim številom in lokalno asimptotsko stabilnostjo ravnovesnega stanja DFE govori naslednji izrek.

Izrek 1. *Imejmo model prenosa bolezni kot v 1, kjer naj za funkcijo f veljajo predpostavke (A1)-(A5). Če je ravnovesno stanje x_0 DFE, potem je x_0 LAS, če velja $\mathcal{R}_0 < 1$, in nestabilno, če je $\mathcal{R}_0 > 1$, kjer je $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1})$.*

Dokaz. Pri analizi stabilnosti ravnovesnega stanja x_0 moramo opazovati lastne vrednosti matrike $Df(x_0)$. Ta matrika je po lemi 1 oblike $\begin{bmatrix} F - V & 0 \\ -J_3 & -J_4 \end{bmatrix}$. Lastne vrednosti $-J_4$ imajo po lemi 1 negativne realne dele. Zato je dovolj opazovati le še lastne vrednosti matrike $F - V$. Označimo $J_1 = F - V$. Po lemi 1 je V nesingularna M-matrika in F nenegativna. Sledi, da je $-J_1$ Z-matrika. Maksimalni realni del lastnih vrednosti matrike J_1 označimo z $s(J_1)$. Iz lastnosti M-matrik in Z-matrik sledi, da je

$$s(J_1) < 0 \Leftrightarrow -J_1 \text{ je nesingularna M-matrika.}$$

Ker je V nesingularna M-matrika, je V^{-1} nenegativna. Matrika F je prav tako nenegativna, zato je tudi FV^{-1} nenegativna. Sledi, da je $I - FV^{-1}$ Z-matrika. Iz nekaterih lastnosti Z-matrik in M-matrik ([1]) sledi, da je

$$-J_1 \text{ je nesingularna M-matrika} \Leftrightarrow I - FV^{-1} \text{ je nesingularna M-matrika.}$$

Ker je FV^{-1} nenegativna, so vse njene lastne vrednosti manjše ali enake $\rho(FV^{-1})$. Torej je

$$I - FV^{-1} \text{ nesingularna M-matrika} \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) < 1.$$

Od tod dobimo, da je

$$s(J_1) < 0 \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) = \mathcal{R}_0 < 1.$$

Podobno dobimo, da je $s(J_1) = 0 \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) = 1$ (to je natanko tedaj, ko sta $-J_1$ in $I - FV^{-1}$ singularni M-matriki). Sledi, da je $s(J_1) > 0 \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) > 1$. □

3 Podkritična in nadkritična ravnovesna stanja

Videli smo, da je ravnovesje brez okužbe LAS, če je $\mathcal{R}_0 < 1$, in nestabilno, če je $\mathcal{R}_0 > 1$. Težava pa se pojavi v točki bifurkacije, torej če $\mathcal{R}_0 = 1$, oziroma v njeni okolici.

Za lažjo obravnavo dogajanja v okolici točke bifurkacije vpeljimo bifurkacijski parameter μ , za katerega naj velja, da je $\mathcal{R}_0 < 1$ za $\mu < 0$ in $\mathcal{R}_0 > 1$ za $\mu > 0$.

Opazujemo sistem

$$\dot{x} = f(x, \mu), \tag{4}$$

kjer je f kot v poglavju 2 in vsaj dvakrat zvezno odvedljiva v x in μ . Naj ima sistem DFE x_0 . Lokalna stabilnost ravnovesja se spremeni v točki $(x_0, 0)$, kjer imamo torej bifurkacijo. V okolici točke bifurkacije se nam lahko pojavijo endemična ravnovesja, ki so lahko nadkritična ali podkritična. Nadkritična ravnovesja so netrivialna ravnovesja v okolici točke bifurkacije pri $\mathcal{R}_0 > 1$, podkritična pa pri $\mathcal{R}_0 < 1$. Slednja lahko pomembno vplivajo na dinamiko v epidemioloških modelih, saj lahko že pri majhnih perturbacijah populacije okrog DFE preidemo v nestabilno ravnovesno stanje in se zato kljub temu, da je $\mathcal{R}_0 < 1$, okužba lahko razširi v populaciji.

Obstoj nadkritičnih in podkritičnih ravnovesnih stanj pokažemo s pomočjo teorije centralne mnogoterosti. Centralno mnogoterost W^c sestavljajo orbite, za katere velja, da na njihovo obnašanje okrog točke ravnovesja ne vpliva niti stabilna mnogoterost W^s , niti nestabilna mnogoterost W^u . Če ima Jacobijeva matrika v linearizaciji sistema le lastne vrednosti z neničelnimi realnimi deli, nam linearizirani sistem pove vse o obnašanju sistema, sicer pa na sistem vpliva tudi nelinearni del. Stabilna mnogoterost pripada lastnemu prostoru, ki ga razpenjajo lastni vektorji lastnih vrednosti z negativnim realnim delom, nestabilna mnogoterost pa lastnemu prostoru, razpetemu z lastnimi vektorji, ki pripadajo lastnim vrednostim s pozitivnim realnim delom. Lastnim vrednostim z ničelnim realnim delom pripadajo lastni vektorji, ki razpenjajo prostor, ki mu pripada centralna mnogoterost. S pomočjo centralne mnogoterosti opisujemo obnašanje sistema okrog točk bifurkacije.

V nadaljevanju bomo potrebovali izrek o centralni mnogoterosti, ki pravi naslednje:

Izrek 2. *Imejmo nelinearni sistem $\dot{x} = f(x, \mu)$, $x \in \mathbb{R}^n$, naj bo f gladka in $(x, \mu) = (0, 0)$ stacionarna točka. Naj ima $Df(0, 0)$ lastne vrednosti s pozitivnimi, negativnimi in ničelnimi realnimi deli. Pripadajoči lastni vektorji razpenjajo prostore E^s , E^u in E^c . Potem obstajata stabilna mnogoterost W^s , enake dimenzije kot E^s in tangentna na E^s v $(x, \mu) = (0, 0)$ in nestabilna mnogoterost W^u , enake dimenzije kot E^u in tangentna nanj v $(x, \mu) = (0, 0)$, ter invariantna centralna mnogoterost W^c , tangentna na E^c v $(x, \mu) = (0, 0)$.*

Nelinearni sistem iz izreka se da prepisati na sistem oblike

$$\dot{x} = Ax + f_1(x, y, \mu)$$

$$\dot{y} = By + f_2(x, y, \mu)$$

$$\dot{\mu} = 0,$$

kjer $f_1(0, 0, 0) = f_2(0, 0, 0) = Df_1(0, 0, 0) = Df_2(0, 0, 0) = 0$, $(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s$ in $A \subset \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s$ matrika z ničelnimi realnimi deli, B pa matrika z negativnimi realnimi deli, ter f_1 in f_2 vsaj dvakrat zvezno odvedljivi. Potem obstaja centralna mnogoterost oblike

$$W^c = \{(x, y, \mu) | y = h(x, \mu), |x| < \delta, |\mu| < \delta, h(0, 0) = 0, Dh(0, 0) = 0\},$$

za katero velja, da je v $(x, y) = (0, 0)$ tangentna na prostor E^c , ki ga razpenjajo lastni vektorji ničelnih lastnih vrednosti. Dinamika sistema, omejenega na centralno mnogoterost, je podana s sistemom $\dot{u} = Au + f_1(u, h(u, \mu), \mu)$ za $u \in \mathbb{R}^c$.

Imejmo sedaj matriko $D_x f(x_0, 0)$ (Jacobijeva matrika odvodov po komponentah x -a). Ker imamo v $(x_0, 0)$, bifurkacijo, je 0 lastna vrednost te matrike. Naj bo to enostavna lastna vrednost matrike. Naj bosta vektorja v in w taka, da je $v D_x f(x_0, 0) = 0$ in $D_x f(x_0, 0)w = 0$ in da $vu = 1$. Naj bo

$$a = \frac{v}{2} D_{xx} f(x_0, 0) w = \frac{1}{2} \sum_{i,j,k=1}^n v_i w_j w_k \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_k}(x_0, 0) \quad (5)$$

$$b = v D_{x\mu} f(x_0, 0) w = \sum_{i,j=1}^n v_i w_j \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial \mu}(x_0, 0).$$

Izraz za a je možno zapisati še na drugačen način. Velja naslednje:

Lema 2. Naj bo $f(x, \mu)$ vsaj dvakrat zvezno odvedljiva v x in μ in naj zanjo veljajo predpostavke (A1)-(A5). Naj bo 0 enostavna lastna vrednost $D_x f(x_0, 0)$ in v in w vektorja, za katera $v D_x f(x_0, 0) = 0$ in $D_x f(x_0, 0)w = 0$. Potem $v_i \geq 0$ in $w_i \geq 0$ za $i = 1, \dots, m$ in $v_i = 0$ za $i = m+1, \dots, n$ ter

$$a = \sum_{i,j,k=1}^m v_i w_j w_k \left(\frac{1}{2} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_k}(x_0, 0) + \sum_{l=m+1}^n \alpha_{lk} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_l}(x_0, 0) \right),$$

kjer α_{lk} ($l = m+1, \dots, n$, $k = 1, \dots, m$) označuje $(l-m, k)$ -ti element matrike $-J_4^{-1} J_3$, kjer sta matriki J_3 in J_4 kot v lemi 1.

Vrednost a odloča o značilnostih endemičnih ravnovesij v bližini točke bifurkacije, torej o tem, ali imamo nadkritična ali podkritična ravnovesja.

Izrek 3. Imejmo sistem 4, kjer za f velja (A1)-(A5). Naj bo 0 enostavna lastna vrednost $D_x f(x_0, 0)$. Naj bo a kot v in naj velja $b \neq 0$. Potem obstaja $\delta > 0$, da velja:

- če $a < 0$, potem obstajajo lokalno asimptotsko stabilna endemična ravnovesja v bližini x_0 za $0 < \mu < \delta$ (nadkritična ravnovesja)
- če $a > 0$, potem obstajajo nestabilna endemična ravnovesja v bližini x_0 za $-\delta < \mu < 0$ (podkritična ravnovesja)

Dokaz. Ogledali si bomo idejo dokaza zgornjega izreka. Po izreku 2 in [2] obstaja centralna mnogoterost oblike

$$W^c = \{(x, \mu) | x = x_0 + uw + z(u, \mu)\},$$

kjer je $z(u, \mu)$ ortogonalna na w in drugega reda v u in μ . Ker je W^c invariantna na sistem 4, velja

$$\dot{u}w + \frac{dz}{dt} = f(x_0 + uw + z(u, \mu)).$$

Če zgornjo enačbo množimo z v , dobimo

$$\dot{u} = vf(x_0 + uw + z(u, \mu)).$$

Zgornja enačba določa obnašanje rešitev sistema 4 okrog točke bifurkacije. Razvijemo desno stran enačbe v Taylorjevo vrsto okrog $(x_0, 0)$:

$$\begin{aligned} \dot{u} = & vf(x_0, 0) + vD_\mu f(x_0, 0)\mu + vD_x f(x_0, 0)(uw + z) + \frac{v}{2}D_{\mu\mu}f(x_0, 0)\mu^2 \\ & + vD_{x\mu}f(x_0, 0)\mu(uw + z) + \frac{v}{2}D_{xx}f(x_0, 0)(uw + z)^2 + \mathcal{O}(3), \end{aligned}$$

kjer z $\mathcal{O}(3)$ označujemo člene, ki so reda vsaj 3 v u in μ . Ker je $f(x_0, \mu) = 0$ za vse μ in ker je $vD_x f(x_0, 0) = 0$, odpadejo vsi členi z odvodi prvega reda. Ostane nam

$$\dot{u} = au^2 + bu\mu + \mathcal{O}(3),$$

kjer sta a in b kot v 3. Pokazati se da, da so neničelne rešitve zgornjega sistema stabilne za $a < 0$ in nestabilne za $a > 0$. Poleg tega se da videti, da so rešitve sistema 4, ki sovpadajo z rešitvami zgornjega sistema, smiselne za $a < 0$ in $\mu > 0$ ali za $a > 0$ in $\mu < 0$. \square

4 Primeri

4.1 Model zdravljenja

Model, s katerim se ukvarjamo v tem podpoglavju, temelji na nekaterih modelih za tuberkulozo. Populacijo razdelimo v štiri razrede: razred dovzetnih S , razred izpostavljenih E , razred okuženih I in razred zdravljenih T . Velikost celotne populacije označimo z N , torej je $S + E + I + T = N$. Razreda E in I smatramo kot okužena razreda, preostala dva pa kot neokužena. Model predstavimo z naslednjimi enačbami

$$\begin{aligned} \dot{E} &= \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} - (d + \nu + r_1)E + pr_2I, \\ \dot{I} &= \nu E - (d + r_2)I, \\ \dot{S} &= b(N) - dS - \beta_1 \frac{SI}{N}, \\ \dot{T} &= -dT + r_1E + qr_2I - \beta_2 \frac{TI}{N}. \end{aligned}$$

Tu je $\beta_1 \frac{I}{N}$ stopnja, s katero dovzetni postanejo izpostavljeni, $\beta_2 \frac{I}{N}$ pa stopnja, s katero zdravljeni postanejo izpostavljeni. Izpostavljeni postanejo okuženi s stopnjo ν . Stopnja zdravljenja izpostavljenih je r_1 , stopnja zdravljenja okuženih pa r_2 . Zdravljenje okuženih ni vedno uspešno. S q označimo delež uspešnih zdravljenj okuženih posameznikov, medtem ko delež $p = 1 - q$ okuženih, ki so bili zdravljeni, ne ozdravi, temveč preide nazaj v razred izpostavljenih. Z $b(N)$ označimo stopnjo rodnosti, d pa je stopnja smrtnosti za vse razrede. Vsi novorojeni so na začetku dovzetni.

Analize modela se najprej lotimo tako, da določimo vektorja \mathcal{F} in \mathcal{V} , torej da določimo, kateri prehodi med razredi so nove okužbe in kateri ne. Prehodov med E in I ne razumemo kot nove okužbe. Nova okužba je le ali prehod iz S v E ali iz T v E . Zapišimo torej vektorja \mathcal{F} in \mathcal{V} :

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} (d + \nu + r_1)E - pr_2 I \\ -\nu E + (d + r_2)I \\ -b(N) + dS \\ dT - r_1 E - qr_2 I \end{bmatrix}.$$

Tu smatramo E kot prvi razred, I kot drugi, S tretji in T četrti. Ravnoesje brez okužbe (DFE) je tisto, pri katerem je $E = 0$ in $I = 0$. V tem primeru dobimo enačbe

$$\begin{aligned} \dot{E} &= 0 \\ \dot{I} &= 0 \\ \dot{S} &= b(N) - dS \\ \dot{T} &= -dT. \end{aligned}$$

Sledi, da mora biti v tem ravnoesju $-dT = 0$, torej $T = 0$, in $b(N) - dS = 0$, torej je $S = S_0$, za katerega velja $b(S_0) = dS_0$. Dobimo torej ravnoesje DFE $x_0 = (0, 0, S_0, 0)^T$. Predpostavimo, da je $S_0 = 1$.

Zapišimo še matriki F in V iz zapisa v lemi 1. Imamo 2 okužena razreda, torej $m = 2$. Torej F in V vsebujeta parcialne odvode \mathcal{F}_i in V_i po E in I , evalvirane v ravnoesju x_0 . Velja na primer $\frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial E}|_{x_0} = 0$ in $\frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial I}|_{x_0} = \beta_1$. Podobno naredimo še za ostale komponente \mathcal{F} in \mathcal{V} in dobimo

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} d + \nu + r_1 & -pr_2 \\ -\nu & d + r_2 \end{bmatrix},$$

Za izračun \mathcal{R}_0 moramo izračunati še V^{-1} :

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)} \begin{bmatrix} d + r_2 & pr_2 \\ \nu & d + \nu + r_1 \end{bmatrix} = \frac{1}{(d + \nu + r_1)(d + r_2) - \nu pr_2} \begin{bmatrix} d + r_2 & pr_2 \\ \nu & d + \nu + r_1 \end{bmatrix}.$$

Sedaj lahko izračunamo $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_1 \nu}{(d + \nu + r_1)(d + r_2) - \nu pr_2}$ in s tem smo dobili pogoj, ki pove, ali je ravnoesje x_0 LAS ali nestabilno.

Osnovno reprodukcijsko število \mathcal{R}_0 lahko v tem primeru dobimo tudi na nekoliko drugačen način. Poskusimo interpretirati, kaj pomeni element v drugi vrstici in prvem stolpcu matrike V^{-1} (ta je namreč edini, ki se pri množenju z F ne bo množil z 0). Ta pomeni pričakovani čas, ki ga posameznik iz prvega razreda, torej iz E , preživi v drugem razredu, torej v I . Označimo s $h_1 = \frac{\nu}{d + \nu + r_1}$ delež posameznikov iz E , ki preidejo v I , in s $h_2 = \frac{pr_2}{d + r_2}$ delež posameznikov iz I , ki preidejo nazaj v E . Delež h_1 posameznikov iz E gre v I vsaj enkrat, delež $h_1^2 h_2$ gre v I vsaj dvakrat, delež $h_1^k h_2^{k-1}$ gre v I vsaj k -krat. Vsak tak posameznik vsakič v I preživi v povprečju $\frac{1}{d + r_2}$ časa. Torej je pričakovani čas, ki ga posameznik iz razreda E preživi v I enak

$$\frac{1}{d + r_2} (h_1 + h_1^2 h_2 + \dots) = \frac{1}{d + r_2} \frac{h_1}{1 - h_1 h_2} = \frac{\nu}{(d + \nu + r_1)(d + r_2) - \nu pr_2}.$$

Če to pomnožimo z β_1 , ki je edini neničeln element v F , dobimo ravno \mathcal{R}_0 , kakršnega smo izpeljali zgoraj.

Oglejmo si še, kaj se v tem biološkem modelu dogaja okrog točke bifurkacije. Videti se da, da je pri $\mathcal{R}_0 = 1$ 0 res enostavna lastna vrednost matrike $D_x f(x_0, 0)$, torej lahko uporabimo izrek 3. Za izračun a potrebujemo druge odvode f_i v E in I v ravnovesju. Opazimo lahko, da so edini neničelni drugi odvodi $\frac{\partial^2 f_1}{\partial E \partial I} = -\beta_1$, $\frac{\partial^2 f_1}{\partial I^2} = -2\beta_1$ in $\frac{\partial^2 f_1}{\partial I \partial T} = \beta_2 - \beta_1$. Torej je

$$a = -\beta_1 v_1 w_2 (w_1 + w_2 + (1 - \frac{\beta_2}{\beta_1}) w_4).$$

Vektorja v in w lahko izberemo tako, da so vse komponente w pozitivne in v_1 pozitiven. Ker je biološko je $\beta_2 < \beta_1$, je $a < 0$. Torej je DFE x_0 LAS če je \mathcal{R}_0 nekoliko manjši od 1, če pa je \mathcal{R}_0 nekoliko večji od 1, je DFE nestabilno, obstaja pa LAS ravnovesje blizu DFE.

Obstaja pa še nekoliko drugačna variacija tega modela, kjer dodamo nek nov prehod med E in I in je torej $\dot{I} = \nu E - (d + r_2)I + \beta_3 \frac{EI}{N}$ in $\dot{E} = \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} - (d + \nu + r_1)E + pr_2 I - \beta_3 \frac{EI}{N}$. V tem primeru dobimo enako ravnovesje DFE in enak \mathcal{R}_0 , za a pa dobimo

$$a = -\beta_1 v_1 w_2 (w_1 + w_2 + (1 - \frac{\beta_2}{\beta_1}) w_4) + \beta_3 w_1 w_2 (v_2 - v_1).$$

Pokazati se da, da je $v_2 - v_1 > 0$. Če je β_3 dovolj velik, bo $a > 0$. Torej bo obstajalo nestabilno podkritično ravnovesje blizu DFE. Majhne perturbacije v populaciji torej lahko povzročijo razširjanje bolezni, kljub temu, da je $\mathcal{R}_0 < 1$ in DFE stabilno.

Literatura

- [1] P. van den Driessche in J. Watmough, *Reproduction numbers and sub-critical endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Mathematical Biosciences, **180** (2002) 29–48
- [2] S. Wiggins, *Introduction to Applied Nonlinear Systems and Chaos*, Springer, Berlin, 1990
- [3] *Center manifold*, v: Wikipedia: The Free Encyclopedia, [ogled 26. 5. 2019], dostopno na https://en.wikipedia.org/wiki/Center_manifold