# Osnovna reprodukcijska števila in podkritična endemična ravnovesna stanja v epidemioloških problemih

Katarina Černe

28. maj 2019

- pogosto je eno izmed ravnovesnih stanj ravnovesje brez okužbe (DFE)
- pri analizi si pomagamo z osnovnim reprodukcijskim številom $\mathcal{R}_0$
- če je $\mathcal{R}_0 < 1$, je DFE LAS
- če je $\mathcal{R}_0 > 1$, je DFE nestabilno
- pogoj $\mathcal{R}_0 < 1$ ne zagotavlja nujno, da lahko bolezen izkoreninimo

- populacija z $n$ razredi $x = (x_1, x_2, \ldots, x_n)^T$, $x_i \geq 0$
- prvih $m$ razredov okuženih, preostali neokuženi
- $X_s = \{x \geq 0 | x_i = 0, i = 1, \ldots, m\}$ množica vseh stanj, v katerih ni bolezni
- $\mathcal{F}_i(x)$ stopnja pojavitve novih okužb v razredu $i$
- $\mathcal{V}_i^+(x)$ stopnja prehoda v $i$-ti razred, ki se ne zgodijo zaradi novih okužb
- $\mathcal{V}_i^-$ stopnja prehoda iz $i$-tega razreda

Model prenosa okužbe:

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

$\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ in $i = 1, \ldots, n$

Linearizacija:

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

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 okužb ve 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 $i = 1, \ldots, m$ 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.

## Lema

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

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

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

$$\Big[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0)\Big]_{i,j=1,\ldots m}, \; \Big[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0)\Big]_{i,j=1,\ldots m}.$$

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

Osnovno reprodukcijsko število $\mathcal{R}_0$ v epidemiološkem modelu $=$ pričakovano število novih okužb, ki jih povzroči okuženi osebek v sicer popolnoma dovzetni populaciji

$\dot{x} = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0)$
$\Psi_i(0) =$ število okuženih, ki jih v začetku uvedemo v $i$-ti razred
$\Psi(t) = (\Psi_1(t), \ldots, \Psi_m(t))^T$ število okuženih ob času $t$
$\Psi(t)$ reši enačbo $\Psi'(t) = -V\Psi(t)$
$\Psi(t) = e^{-Vt}\Psi(0)$
Pričakovano število okužb, ki jih ustvarijo okuženi posamezniki $=$
$\int_0^\infty F\Psi(t)dt = \int_0^\infty Fe^{-Vt}\Psi(0)dt = FV^{-1}\Psi(0)$

- $(i,j)$-ti element $F$: stopnja, s katero okuženi osebki iz razreda $j$ ustvarijo nove okužbe v razredu $i$
- $(j,k)$-ti element $V^{-1}$: pričakovani čas, ki ga okuženi posameznik, ki je začel v $k$-tem razredu, preživi v $j$-tem razredu v času svojega življenja
- $(i,k)$-ti element $FV^{-1}$: pričakovano število novih okužb, ki jih okuženi posameznik, ki smo ga na začetki uvedli v $k$-ti razred, povzroči v $i$-tem razredu

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

**Izrek**

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

Težava v točki bifurkacije, torej če $\mathcal{R}_0 = 1$, oziroma v njeni okolici

Opazujemo sistem

$$\dot{x} = f(x, \mu), \tag{3}$$

bifurkacijski parameter $\mu$: $\mathcal{R}_0 < 1$ za $\mu < 0$ in $\mathcal{R}_0 > 1$ za $\mu > 0$

bifurkacija v točki $(x_0, 0)$

- v okolici točke bifurkacije se lahko pojavijo endemična ravnovesja: nadkritična ali podkritična
- nadkritična: netrivialna ravnovesja v okolici točke bifurkacije pri $\mathcal{R}_0 > 1$
- podkritična: netrivialna ravnovesja v okolici točke bifurkacije pri $\mathcal{R}_0 < 1$

0 enostavna lastna vrednost matrike $D_x f(x_0, 0)$
$v$ in $w$ levi in desni lastni vektor, $vw = 1$

$$a = \frac{v}{2} D_{xx} f(x_0, 0) w^2 = \frac{1}{2} \sum_{i,j,k=1}^{n} v_i w_j w_k \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_k}(x_0, 0) \tag{4}$$

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

## Lema

*Naj bo $f(x,\mu)$ vsaj dvakrat zvezno odvedljiva v $x$ in $\mu$ 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 $vD_x f(x_0,0)=0$ in $D_x f(x_0,0)w=0$. Potem $v_i \geq 0$ in $w_i \geq 0$ za $i=1,\ldots,m$ in $v_i=0$ za $i=m+1,\ldots,n$ 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 $\alpha_{lk}$ ($l=m+1,\ldots,n,\ k=1,\ldots,m$) označuje $(l-m,k)$-ti element matrike $-J_4^{-1}J_3$, kjer sta matriki $J_3$ in $J_4$ kot v lemi 1.*

## Izrek

*Imejmo sistem 3, kjer za $f$ velja (A1)-(A5). Naj bo 0 enostavna lastna vrednost $D_x f(x_0, 0)$. Naj bo $a$ kot zgoraj 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).*

## Izrek

*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* $E^c$ *in tangentna na* $E^c$ *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* $(x, \mu) = (0, 0)$.

$$\dot{x} = Ax + f_1(x, y, \mu)$$
$$\dot{y} = By + f_2(x, y, \mu)$$

,

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

, kjer $f_1(0,0,0) = f_2(0,0,0) = Df_1(0,0,0) = Df_2(0,0,0) = 0$,
$(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s$
$A$ $c \times c$ matrika z ničelnimi realnimi deli, $B$ z negativnimi realnimi deli
obstaja centralna mnogoterost oblike

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

Dinamika sistema, omejenega na centralno mnogoterost je podana s sistemom $\dot{u} = Au + f_1(u, h(u, \mu), \mu)$

$$
\begin{aligned}
\dot{E} &= \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} - (d + \nu + r_1)E + pr_2 I, \\
\dot{I} &= \nu E - (d + r_2)I, \\
\dot{S} &= b(N) - dS - \beta_1 \frac{SI}{N}, \\
\dot{T} &= -dT + r_1 E + qr_2 I - \beta_2 \frac{TI}{N}.
\end{aligned}
$$

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_1 \nu}{(d+\nu+r_1)(d+r_2)-\nu p r_2}$$

$h_1 = \frac{\nu}{d+\nu+r_1}$ delež osebkov iz $E$, ki preidejo v $I$
$h_2 = \frac{pr_2}{d+r_2}$ delež osebkov iz $I$, ki preidejo nazaj v $E$
delež $h_1^k h_2^{k-1}$ gre iz $E$ v $I$ vsaj $k$-krat
pričakovani čas, ki ga posameznik iz razreda $E$ preživi v $I$:

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

Dogajanje okrog točke bifurkacije:

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

$$
\begin{aligned}
&\dot{I} = \nu E - (d + r_2)I + \beta_3 \frac{EI}{N} \\
&\dot{E} = \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} - (d + \nu + r_1)E + pr_2 I - \beta_3 \frac{EI}{N} \\
&a = -\beta_1 v_1 w_2 (w_1 + w_2 + (1 - \frac{\beta_2}{\beta_1}) w_4) + \beta_3 w_1 w_2 (v_2 - v_1)
\end{aligned}
$$