

O MÉTODO DA MATRIZ DE PRÓXIMA GERAÇÃO PARA ESTIMAÇÃO DO R_0

Modelos Compartimentais em Epidemiologia e
Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

14 de fevereiro de 2022

Motivação



- ▶ Uma das preocupações mais importantes sobre qualquer doença infecciosa é sua capacidade de **invadir** uma população.
- ▶ Muitos modelos epidemiológicos têm um equilíbrio livre de doença (ELD) no qual a população permanece na ausência de doença. Esses modelos geralmente têm um parâmetro de **limiar**, conhecido como **número básico de reprodução**, R_0 , tal que
 - ▶ Se $R_0 < 1$, então o ELD é localmente assintoticamente estável e a doença não pode invadir o população;
 - ▶ Mas se $R_0 > 1$, então o ELD é instável e a invasão é sempre possível.
- ▶ Diekmann et al. [1] definem R_0 como o raio espectral da matriz de próxima geração (*vamos entender em detalhes*). O conteúdo desta aula é baseado no trabalho de van den Driessche e Watmough [2].

[1] O. Diekmann, J. Heesterbeek, and J. Metz.

On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations.

Journal of Mathematical Biology, 28(4), 1990.

[2] P. van den Driessche and J. Watmough.

Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission.

Mathematical Biosciences, 180(1-2):29–48, 2002.

Motivação



- ▶ Até agora, calculamos os números de reprodução seguindo os **casos secundários** causados por um único infeccioso introduzido em uma população.
- ▶ No entanto, se houver subpopulações com diferentes suscetibilidades à infecção, é necessário seguir as **infecções secundárias nas subpopulações separadamente**.
- ▶ É necessário termos uma abordagem mais geral ao significado do número de reprodução, e isso é feito através do **método da matriz de próxima geração**.
- ▶ Assumimos que a população pode ser dividida em **compartimentos**, de modo que os indivíduos em um determinado compartimento sejam indistinguíveis uns dos outros.
- ▶ Os parâmetros podem variar de compartimento para compartimento, mas são idênticos para todos os indivíduos **dentro** de um determinado compartimento.
- ▶ Primeiro vamos ver em detalhes um **modelo geral** de transmissão de doenças compartimental adequado para populações heterogêneas que pode ser modelado por um sistema de equações diferenciais ordinárias.
- ▶ Em seguida vamos derivar uma **expressão para a matriz de próxima geração** para este modelo e examinarmos o limite $R_0 = 1$ em detalhes.

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ Considere uma população heterogênea cujos indivíduos são distinguíveis por idade, comportamento, posição espacial e/ou estágio da doença, mas podem ser agrupados em n **compartimentos homogêneos**.
- ▶ Seja $x = (x_1, \dots, x_n)^\top$, com cada $x_i \geq 0$, o número de indivíduos em cada compartimento.
- ▶ Para maior clareza, vamos classificar os compartimentos de modo que os primeiros m compartimentos correspondam a **indivíduos infectados**.
- ▶ A distinção entre compartimentos infectados e não infectados deve ser determinada a partir da **interpretação epidemiológica do modelo** e não pode ser deduzida apenas da estrutura das equações.
- ▶ É plausível que mais de uma interpretação seja possível para alguns modelos.
- ▶ Vamos definir X_S como sendo o conjunto de todos os **estados livres de doença**, com

$$X_S = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, \dots, m\}$$

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ Para calcular \mathcal{R}_0 , é importante **distinguir novas infecções** de todas as outras mudanças na população.
 - ▶ $\mathcal{F}_i(x)$: *taxa* de aparecimento de **novas infecções** no compartimento i ;
 - ▶ $\mathcal{V}_i^+(x)$: *taxa* de transferência de indivíduos **para** o compartimento i por todos os outros meios;
 - ▶ $\mathcal{V}_i^-(x)$: *taxa* de transferência de indivíduos **para fora** do compartimento i .
- ▶ Assume-se que cada função é **continuamente diferenciável** pelo menos duas vezes em cada variável.
- ▶ O modelo de transmissão da doença consiste em **condições iniciais não negativas** juntamente com o seguinte sistema de equações:

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

onde $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ e as funções **satisfazem** as suposições (A1)–(A5) descritas a seguir.

- ▶ Como cada função $\mathcal{F}_i(x)$, $\mathcal{V}_i^+(x)$ e $\mathcal{V}_i^-(x)$ representa uma transferência direcionada de indivíduos, todas elas são **não negativas**.

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ **(A1)** se $x \geq 0$, então $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$ para $i = 1, \dots, n$.
- ▶ Se um compartimento estiver **vazio**, não poderá haver transferência de indivíduos para fora do compartimento por morte, infecção ou qualquer outro meio. Isso leva à próxima condição.
- ▶ **(A2)** se $x_i = 0$ então $\mathcal{V}_i^- = 0$. Em particular, se $x \in \mathbf{X}_s$ então $\mathcal{V}_i^- = 0$ para $i = 1, \dots, m$.
- ▶ Considere o modelo de transmissão da doença dado por (1) com $f_i(x)$, para $i = 1, \dots, n$, satisfazendo as condições (A1) e (A2). Se $x_i = 0$, então $f_i(x) \geq 0$.
- ▶ A próxima condição surge do simples fato de que a incidência de infecção para compartimentos *não infectados* é **zero**.
- ▶ **(A3)** $\mathcal{F}_i = 0$, se $i > m$.
- ▶ Para garantir que o subespaço livre de doença seja **invariante**, assumimos que se a população estiver livre de doença, então a população permanecerá livre de doença.
- ▶ Ou seja, não há imigração (independente da densidade) de infectantes. Esta condição é declarada da seguinte forma:
- ▶ **(A4)** se $x \in \mathbf{X}_s$, então $\mathcal{F}_i(x) = 0$ e $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ para $i = 1, \dots, m$.

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ A condição restante é baseada nas derivadas de f perto de um ELD.
- ▶ Vamos definir um ELD de (1) como uma solução de equilíbrio estável (localmente assintoticamente) do modelo livre de doença, ou seja, (1) restrito a \mathbf{X}_s .
- ▶ Considere uma população próxima ao ELD, denotado como x_0 . Se a população permanecer próxima ao ELD (ou seja, se a introdução de alguns indivíduos infectantes não resultar em epidemia), a população retornará ao ELD de acordo com o sistema linearizado

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

onde $Df(x_0)$ é a derivada $\left[\partial f_i / \partial x_j\right]$ avaliada no ELD, x_0 (isto é, a matriz Jacobiana).

- ▶ **(A5)** Se $\mathcal{F}(x)$ for igual a zero, então todos os autovalores de $Df(x_0)$ têm partes reais negativas.
- ▶ Para compreendermos a suposição (A5), precisamos recordar o teorema abaixo.

Teorema

A equação $\dot{x}(t) = \mathbf{A}x(t)$ é **assintoticamente estável** se, e somente se, todos os autovalores de \mathbf{A} têm **parte real negativa**.

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ As condições (A1)–(A5) nos permitem particionar a matriz $Df(x_0)$ conforme mostrado pelo lema a seguir.

Lema 1

Se x_0 é um ELD de (1) e $f_i(x)$ satisfaz (A1)–(A5), então as derivadas $D\mathcal{F}(x_0)$ e $D\mathcal{V}(x_0)$ são particionadas como

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

onde F e V são as matrizes $m \times m$ definidas por

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

Além disso, F é não negativo, V é uma matriz M não singular e todos os autovalores de J_4 têm parte real positiva.

¹A classe de matrizes Z são aquelas matrizes cujas entradas fora da diagonal principal são menores ou iguais a zero, isto é, as matrizes da forma $Z = (z_{ij})$, onde $z_{ij} \leq 0$ para $i \neq j$. Por sua vez, uma matriz M é uma matriz Z com autovalores cujas partes reais são não negativas.

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ Vamos entender agora alguns aspectos deste lema (*afirmações provenientes da prova do lema*).
- ▶ **Lembre-se:** queremos uma solução **assintoticamente estável**.
- ▶ Por (A3) e (A4), $\left(\partial \mathcal{F}_i / \partial x_j\right)(x_0) = 0$ se $i > m$ ou $j > m$.
 - ▶ **(A3)** a incidência de infecção para compartimentos *não infectados* é **zero**; **(A4)** se a população estiver livre de doença, então a população permanecerá livre de doença, então **não há imigração** de infectantes.
 - ▶ os primeiros m compartimentos correspondem a **indivíduos infectados**.
- ▶ Da mesma forma, por (A2) e (A4), se $x \in \mathbf{X}_s$ então $\mathcal{V}_i(x) = 0$ para $i \leq m$.
 - ▶ **(A2)** Se um compartimento estiver **vazio**, não poderá haver transferência de indivíduos para fora do compartimento por morte, infecção ou qualquer outro meio.
 - ▶ \mathbf{X}_s é o conjunto de todos os **estados livres de doença**.
- ▶ Portanto, $\left(\partial \mathcal{V}_i / \partial x_j\right)(x_0) = 0$ para $i \leq m$ e $j > m$.
- ▶ A não negatividade de F segue de (A1) e (A4).
 - ▶ **(A1)** Como cada função representa uma transferência direcionada de indivíduos, todas elas são **não negativas**.

Modelo geral compartimentado de epidemia



- ▶ Sejam $\{e_j\}$ os vetores de base euclidiana, ou seja, e_j é a j -ésima coluna da matriz identidade $n \times n$. Então, para $j = 1, \dots, m$,

$$\left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}\right)(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \left(\frac{\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) - \mathcal{V}_i(x_0)}{h} \right).$$

Para mostrar que V é uma matriz M não singular, observe que se x_0 é um ELD, então por (A2) e (A4), $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$ para $i = 1, \dots, m$, e se $i \neq j$, então o componente i de $x_0 + he_j = 0$ e $\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) \leq 0$, por (A1) e (A2).

- ▶ Portanto, $\partial \mathcal{V}_i / \partial x_j \leq 0$ para $i \leq m$ e $j \neq i$ e V tem o padrão de sinal Z.
- ▶ Adicionalmente, por (A5), todos os autovalores de V têm partes reais positivas.
- ▶ Essas duas condições implicam que V é uma matriz M não singular.
- ▶ A condição (A5) também implica que os autovalores de J_4 têm parte real positiva.

²Uma matriz A possui padrão de sinal Z sempre que $a_{ij} \leq 0$ para todo $i \neq j$, ou seja, todas as suas entradas fora da diagonal principal são menores ou iguais a zero.

O número básico de reprodução



- ▶ O número básico de reprodução, denotado por \mathcal{R}_0 , é “o número esperado de casos secundários produzidos, em uma população completamente suscetível, por um indivíduo infectante típico”.
- ▶ Se $\mathcal{R}_0 < 1$, então, em média, um indivíduo infectado produz **menos de um novo indivíduo infectado** ao longo de seu período infeccioso e a infecção não pode crescer.
- ▶ Por outro lado, se $\mathcal{R}_0 > 1$, então cada indivíduo infectado produz, em média, **mais de uma nova infecção**, e a doença pode invadir a população.
- ▶ Para o caso de um único compartimento infectado, \mathcal{R}_0 é simplesmente o produto da taxa de infecção e a duração média da infecção.
- ▶ No entanto, para modelos mais complicados com vários compartimentos infectados, esta simples definição heurística de \mathcal{R}_0 é **insuficiente**.
- ▶ Um número básico de reprodução mais **geral** pode ser definido como o número de novas infecções produzidas por um indivíduo infeccioso típico em uma população em um **ELD**.

O número básico de reprodução



- ▶ Para determinar o **destino** de um indivíduo infectante *típico* introduzido na população, consideramos a dinâmica do sistema linearizado (2) sem reinfecção, ou seja, o sistema

$$\dot{x} = -DV(x_0)(x - x_0) . \quad (3)$$

- ▶ Pela condição (A5), o ELD é localmente assintoticamente estável neste sistema.
- ▶ Assim, (3) pode ser usado para determinar o destino de um pequeno número de indivíduos infectados introduzidos em uma população livre de doença.
- ▶ Seja $\psi_i(0)$ o **número de indivíduos infectados inicialmente** no compartimento i e seja $\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))^T$ o **número desses indivíduos inicialmente infectados que permanecem nos compartimentos de infectados** após t unidades de tempo.
- ▶ O vetor ψ são os primeiros m componentes de x .
- ▶ O particionamento de $DV(x_0)$ implica que $\psi(t)$ satisfaz $\psi'(t) = -V\psi(t)$, que tem a **solução única** $\psi(t) = e^{-Vt}\psi(0)$.

O número básico de reprodução



- ▶ Pelo Lema 1, V é uma matriz M não singular e, portanto, é **invertível** e todos os seus autovalores possuem partes reais positivas.
- ▶ Assim, integrando $F\psi(t)$ de zero ao infinito dá o **número esperado de novas infecções produzidas pelos indivíduos inicialmente infectados**,

$$FV^{-1}\psi(0)$$

- ▶ Já que F é não-negativo e V é uma matriz M não-singular, V^{-1} é **não-negativo** assim como FV^{-1} .
- ▶ Para interpretar as entradas de FV^{-1} e desenvolver uma definição significativa de \mathcal{R}_0 , considere o **destino de um indivíduo infectado** introduzido no compartimento k de uma população livre de doença.
- ▶ A entrada (j, k) de V^{-1} é o tempo médio que esse indivíduo **passa no compartimento j** durante sua vida, supondo que a população permaneça próxima ao ELD e salvo reinfeção.
- ▶ A entrada (i, j) de F é a taxa na qual indivíduos infectados no compartimento j **produzem novas infecções** no compartimento i .
- ▶ Assim, a entrada (i, k) do produto FV^{-1} é o **número esperado de novas infecções no compartimento i produzidas pelo indivíduo infectado originalmente introduzido no compartimento k** .

O número básico de reprodução



Matriz de próxima geração

Chamamos FV^{-1} de **matriz de próxima geração** para o modelo e definimos

$$\mathcal{R}_0 = \rho \left(FV^{-1} \right), \quad (4)$$

onde $\rho(A)$ denota o raio espectral de uma matriz A .

- ▶ O ELD, x_0 , é localmente assintoticamente estável se todos os autovalores da matriz $Df(x_0)$ tiverem **partes reais negativas** e instável se qualquer autovalor de $Df(x_0)$ tem uma **parte real positiva**.
- ▶ Pelo Lema 1, os autovalores de $Df(x_0)$ podem ser particionados em dois conjuntos correspondentes aos compartimentos **infectado** e **não infectado**.

Teorema

Considere o modelo de transmissão da doença dado por (1) com $f(x)$ satisfazendo as condições (A1)–(A5). Se x_0 é um ELD do modelo, então x_0 é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0 < 1$, mas instável se $\mathcal{R}_0 > 1$, onde \mathcal{R}_0 é definido por (4).

³Sejam $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ os autovalores (reais ou complexos) de uma matriz $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$. Então seu raio espectral $\rho(A)$ é definido como: $\rho(A) = \max \{ |\lambda_1|, \dots, |\lambda_n| \}$.

O número básico de reprodução

Metodologia resumida



O **procedimento geral** para obtenção de \mathcal{R}_0 pode ser resumido nos seguintes passos:

1. Identifique todos os m compartimentos de infectados;
2. Construa uma matriz $m \times 1$, \mathcal{F} , que contenha expressões para todas as infecções completamente novas que entram em cada compartimento infectado;
3. Construa uma matriz $m \times 1$, \mathcal{V}^- , que contenha expressões para todas as perdas de cada compartimento infectado;
4. Construa uma matriz $m \times 1$, \mathcal{V}^+ , que contenha expressões para todos os ganhos em cada compartimento infectado que não representa novas infecções, mas transferências entre classes infecciosas;
5. Construa uma matriz $m \times 1$, $\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+$;
6. Gere duas matrizes jacobianas $m \times m$ F e V que são as derivadas parciais de \mathcal{F} e \mathcal{V} com respeito para as variáveis de estado infeccioso;
7. Avalie as matrizes no equilíbrio livre de doença (ELD) e, finalmente;
8. \mathcal{R}_0 é o maior autovalor de $\mathbf{FV}^{-1}|_{\text{ELD}}$.

O número básico de reprodução

Exemplo



- ▶ Considere a modelagem da tuberculose onde a população é dividida em quatro compartimentos, onde $N = E + I + S + T$:
 - ▶ indivíduos suscetíveis à tuberculose (S);
 - ▶ indivíduos expostos (E);
 - ▶ indivíduos infecciosos (I);
 - ▶ indivíduos tratados (T).
- ▶ Indivíduos **suscetíveis e tratados entram no compartimento exposto** com taxas $\beta_1 I/N$ e $\beta_2 I/N$, respectivamente.
- ▶ Indivíduos expostos **progridem para o compartimento infeccioso** à taxa v .
- ▶ Todos os recém-nascidos são suscetíveis e todos os indivíduos morrem à taxa $d > 0$.
- ▶ Assim, o núcleo do modelo é um modelo SEI usando incidência padrão.
- ▶ As **taxas de tratamento** são r_1 para indivíduos expostos e r_2 para indivíduos infecciosos.
- ▶ No entanto, apenas uma fração q dos tratamentos de indivíduos infecciosos são **bem-sucedidos**.
- ▶ Indivíduos infecciosos tratados **sem sucesso reentram no compartimento exposto** ($p = 1 - q$).

O número básico de reprodução

Exemplo



- O modelo de transmissão da doença consiste nas seguintes equações diferenciais juntamente com condições iniciais não negativas:

$$\dot{E} = \beta_1 SI/N + \beta_2 TI/N - (d + v + r_1)E + pr_2I,$$

$$\dot{I} = vE - (d + r_2)I,$$

$$\dot{S} = b(N) - dS - \beta_1 SI/N,$$

$$\dot{T} = -dT + r_1E + qr_2I - \beta_2 TI/N.$$

$b(N)$	Taxa de natalidade.
d	Taxa de mortalidade por causas naturais.
β_1	Taxa de infecção de suscetíveis.
β_2	Taxa de infecção de tratados.
v	Taxa em que expostos se tornam infecciosos.
r_1	Taxa de tratamento de expostos.
r_2	Taxa de tratamento de infecciosos.
p	Tratamento sem sucesso de infecciosos.
q	Tratamento bem-sucedido de infecciosos.

- A progressão de E para I e a falha no tratamento **não são consideradas novas infecções**, mas sim a progressão de um indivíduo infectado pelos vários compartimentos.

O número básico de reprodução

Exemplo



$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta_1 SI/N + \beta_2 TI/N \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (d + v + r_1) E - pr_2 I \\ -vE + (d + r_2) I \\ -b(N) + dS + \beta_1 SI/N \\ dT - r_1 E - qr_2 I + \beta_2 TI/N \end{pmatrix}$$

- ▶ Os compartimentos **infectados** são E e I , dando $m = 2$.
- ▶ Uma solução de **equilíbrio** com $E = I = 0$ tem a forma $x_0 = (0, 0, S_0, 0)^\top$, onde S_0 é qualquer solução positiva de $b(S_0) = dS_0$.
- ▶ Este será um ELD **se e somente se** $b'(S_0) < d$.
- ▶ Sem perda de generalidade, suponha que $S_0 = 1$ seja um ELD. Então,

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

- ▶ O cálculo da matriz inversa de V resulta na expressão seguinte.

O número básico de reprodução

Exemplo



- O cálculo da matriz inversa de V resulta na expressão seguinte.

$$V^{-1} = \frac{1}{(d+v+r_1)(d+r_2) - vpr_2} \begin{pmatrix} d+r_2 & pr_2 \\ v & d+v+r_1 \end{pmatrix}$$

- O produto FV^{-1} (a matriz de próxima geração) resulta em

$$\frac{1}{(d+r_2)(d+r_1+v) - pr_2v} \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} d+r_2 & pr_2 \\ v & d+r_1+v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1 v}{(d+r_2)(d+r_1+v) - pr_2v} & \frac{\beta_1(d+r_1+v)}{(d+r_2)(d+r_1+v) - pr_2v} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

- O polinômio característico é

$$\lambda \left(\lambda - \frac{\beta_1 v}{(d+r_2)(d+r_1+v) - pr_2v} \right) = 0$$

O número básico de reprodução

Exemplo



- ▶ As duas soluções deste problema são $\lambda_1 = 0$ e

$$\lambda_2 = \frac{\beta_1 v}{(d + r_2)(d + r_1 + v) - pr_2 v}.$$

- ▶ Portanto, o número básico de reprodução (\mathcal{R}_0) deste problema é

$$\rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_1 v}{(d + r_2)(d + r_1 + v) - pr_2 v}, \quad \text{com } (d + r_2)(d + r_1 + v) - pr_2 v \neq 0,$$

o raio espectral da matriz de próxima geração ($\lambda_2 > \lambda_1$).

- ▶ Embora as condições (A1)–(A5) não restrinjam a decomposição de $f_i(x)$ a uma única escolha para \mathcal{F}_i , apenas uma dessas opções é epidemiologicamente correta.
- ▶ Diferentes escolhas para a função \mathcal{F} levam a diferentes valores para o raio espectral de FV^{-1} , conforme mostrado na tabela a seguir.
- ▶ Na coluna (a), a **falha no tratamento** é considerada uma nova infecção e na coluna (b), **tanto a falha no tratamento quanto a progressão para infecciosidade** são consideradas novas infecções.

O número básico de reprodução

Exemplo

	(a)	(b)
\mathcal{F}	$\begin{pmatrix} \beta_1 SI/N + \beta_2 TI/N + pr_2 I \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} \beta_1 SI/N + \beta_2 TI/N + pr_2 I \\ vE \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$
\mathcal{V}	$\begin{pmatrix} (d + v + r_1) E \\ -vE + (d + r_2) I \\ -b(N) + dS + \beta_1 SI/N \\ dT - r_1 E - qr_2 I + \beta_2 TI/N \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} (d + v + r_1) E \\ (d + r_2) I \\ -b(N) + dS + \beta_1 SI/N \\ dT - r_1 E - qr_2 I + \beta_2 TI/N \end{pmatrix}$
F	$\begin{pmatrix} 0 & \beta_1 + pr_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 0 & \beta_1 + pr_2 \\ v & 0 \end{pmatrix}$
V	$\begin{pmatrix} d + v + r_1 & 0 \\ -v & d + r_2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} d + v + r_1 & 0 \\ 0 & d + r_2 \end{pmatrix}$
$\rho (FV^{-1})$	$\frac{\beta_1 v + pr_2 v}{(d + v + r_1) (d + r_2)}$	$\sqrt{\frac{\beta_1 v + pr_2 v}{(d + v + r_1) (d + r_2)}}$