

Fertőző betegségeket leíró modellek kvalitatív vizsgálata

Önálló projekt III., szakmai gyakorlat – Beszámoló

Gyúró Noémi

Témavezető: Dr. Kovács Sándor

Numerikus Analízis Tanszék

Valamely kiterjedt fertőző betegség (járvány) terjedését jellemző egyik legfontosabb mennyiség az **elemi reprodukciós ráta** (\mathcal{R}_0), mely megadja, hogy egy átlagos fertőzött hány másodlagos megbetegedést generál egy teljesen fogékony populációban. Ez a szám az ún. **következő generációs operátor** spektrálsugaraként, véges dimenziós esetben következő generációs mátrixának domináns sajátértékeként áll elő ([3], [4]).

Az alábbiakban megmutatjuk, miként használható az \mathcal{R}_0 szám fertőző betegségek terjedését leíró modellek egyensúlyi helyzete stabilitásának vizsgálatára, majd a szakirodalomból vett példákon illusztráljuk a kapott eredményeket.

Tekintsünk egy heterogén populációt, ahol életkor, viselkedés, térbeli helyzet és/vagy a betegség stádiuma szerint megkülönböztethetők az egyedek, de n homogén osztályba csoportosíthatóak. Tekintsük az

$$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$$

vektort, ahol $x_i \geq 0$ jelenti az i -edik osztályban lévő egyedek számát. Legyen $m \in [0, n] \cap \mathbb{N}$ és az iménti vektor első m komponense feleljen meg a fertőzött egyedeknek. Vezessük be a

betegségmentes állapotok

$$X_s = \{\mathbf{x} \geq \mathbf{0} : x_i = 0, i = 1, \dots, m\}$$

halmazát. Ekkor a fertőző betegség terjedését modellező rendszer nem más, mint egy pozitív kezdeti feltétellel rendelkező

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

dinamikai rendszer, ahol egyrészt

$$\mathcal{V}_i(\mathbf{x}) := \mathcal{V}_i(\mathbf{x})^- - \mathcal{V}_i(\mathbf{x})^+,$$

másrészt pedig

- $\mathcal{F}_i(\mathbf{x})$: az i -edik osztályban lévő fertőzött populáció „születési” rátája;
- $\mathcal{V}_i(\mathbf{x})^+$: az egyedek i -edik osztályba való bekerülési rátája;
- $\mathcal{V}_i(\mathbf{x})^-$: az egyedek i -edik osztályból való kikerülési rátája.

Továbbá a következő feltevésekkel élünk:

(F1) Mivel a fenti függvények az egyedek irányított áthelyeződését reprezentálják, így nem negatívak, azaz

$$\mathbf{x} \geq 0 \quad \implies \quad \mathcal{F}_i(\mathbf{x}), \mathcal{V}_i(\mathbf{x})^-, \mathcal{V}_i(\mathbf{x})^+ \geq 0, \quad i = 1, \dots, n.$$

(F2) Ha egy osztályban nincsen egyed, akkor az semmilyen módon nem tud onnan kikerülni:

$$x_i = 0 \quad \implies \quad \mathcal{V}_i(\mathbf{x})^- = 0.$$

(F3) A fertőzés előfordulása a nem fertőzött területeken nulla:

$$\mathcal{F}_i(\mathbf{x}) = 0 \quad (i > m).$$

(F4) Ha a populáció fertőzésmentes volt, akkor fertőzésmentes is marad:

$$\mathbf{x} \in X_s \quad \implies \quad \mathcal{F}_i(\mathbf{x}) = 0 \quad \text{és} \quad \mathcal{V}_i(\mathbf{x})^+ = 0, \quad i = 1, \dots, m.$$

(F5) Figyelmünket azokra a rendszerekre korlátozzuk, amelyekben az $x_0 \in X_s$ új fertőzés hiányában stabilis:

$$\mathcal{F}(x) \equiv 0 \quad \implies \quad \sigma(Df(x_0)) \subset \mathbb{C}^-.$$

A feltevéseknek köszönhetően a linearizált rendszer mátrixa partícionálható a következőképpen:

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

ahol F és V rendre az \mathcal{F} és \mathcal{V} Jakobi-mátrixának $(m \times m)$ -es főminormátrixa az x_0 helyen. Továbbá F nem negatív, V nem szinguláris M -mátrix és J_4 minden sajátértékének valós része pozitív.

A populációba bekerült „tipikus” fertőző egyed sorsának meghatározásához figyelembe vesszük a linearizált rendszer dinamikáját kikapcsolt újrafertőződés mellett:

$$\dot{x}_i = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0) \quad i = 1, \dots, n. \quad (2)$$

Legyen $\psi(0)$ a fertőzött egyedek száma kezdetben az i -edik osztályban,

$$\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))$$

pedig azoknak a kezdetben fertőzött egyedeknek a száma, akik t időegység után is a fertőzött osztályban maradnak. Így (2) ekvivalens a

$$\psi' = -V\psi, \quad (3)$$

differenciálegyenlettel, amely egyértelműen megoldható:

$$\psi(t) = e^{-Vt}\psi(0) \quad (0 \leq t \in \mathbb{R}).$$

Mivel V nem-szinguláris M -mátrix, ezért az

$$\int_0^{+\infty} F\psi(t) dt$$

integrál adja meg az eredetileg fertőzött egyének által okozott új fertőzések várható $FV^{-1}\psi(0)$ számát. Ezért szokás hívni a FV^{-1} mátrixot a következő generációs mátrixnak hívni. Ez motiválja az elemi reprodukciós ráta definícióját:

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

azaz \mathcal{R}_0 nem más, mint az FV^{-1} mátrix spektrálsugara (domináns sajátértéke).

Az alábbiakban bebizonyítunk egy az \mathcal{R}_0 és az (1) fertőzésmentes egyensúlyi helyzete stabilitása közötti kapcsolatra vonatkozó igen fontos állítást.

1. Tétel. (vö. [5]) *Tekintsük a fertőző betegség terjedését modellező (1) rendszert, ahol f teljesíti a (A1)-(A5) feltételt. Az $x_0 X_s$ betegségmentes állapot $\mathcal{R}_0 < 1$ esetén lokálisan aszimptotikusan stabilis, $\mathcal{R}_0 > 1$ esetén pedig labilis.*

Bizonyítás: A $Df(x_0)$ mátrix partícionálhatósága és (A5)-nek köszönhetően $-J_4$ mátrix össze sajátértéke negatív, így x_0 stabilitása csak az $F - V$ mátrixon múlik. Mivel V nem szinguláris M -mátrix és F nem-negatív, ezért a $V - F$ mátrixnak minden, a főátlón kívüli eleme negatív, így igaz az

$$s(F - V) < 0 \quad \iff \quad V - F \text{ nem szinguláris } M\text{-mátrix}$$

ekvivalencia, ahol $s(A)$ jelöli az A mátrix spektrálabszcisszáját. Mivel FV^{-1} nem-negatív, a

$$-(F - V)V^{-1} = I - FV^{-1}$$

mátrixnak szintén minden, főátlón kívüli eleme negatív, így

$$V - F \text{ nem szinguláris } M\text{-mátrix} \quad \iff \quad I - FV^{-1} \text{ nem szinguláris } M\text{-mátrix.}$$

Mivel FV^{-1} nem negatív, minden sajátértéke kisebb vagy egyenlő, mint $\rho(FV^{-1})$, ezért

$$I - FV^{-1} \text{ nem szinguláris } M\text{-mátrix} \quad \iff \quad \rho(FV^{-1}) < 1.$$

Továbbá

$$s(F - V) = 0 \iff V - F \text{ egy szinguláris mátrix} \iff I - FV^{-1} \text{ egy szinguláris mátrix} \iff \rho(FV^{-1}) = 1,$$

így pedig

$$s(F - V) > 0 \quad \Longleftrightarrow \quad \rho(FV^{-1}) > 1. \quad \blacksquare$$

Hasonló eredmény található [3]-ban is. Ez az előzőeknek az a speciális esete, amikor $F - V$ irreducibilis és V pozitív diagonális mátrix.

Az alábbiakban a fenti tétel alkalmazhatóságát mutatjuk be példákon keresztül.

A [7] cikkben a szerzők a

$$\begin{cases} \dot{I} = \frac{\lambda d S I}{B} - (d + r)I - \frac{\beta I}{1 + \alpha I}, \\ \dot{S} = B - dS - \frac{\lambda d S I}{B} + \nu(B/d - S - I) \end{cases} \quad (5)$$

SIRS járvány modell kvalitatív tulajdonságait vizsgálták, ahol S jelenti a fogékony, I pedig a fertőző egyedek lélekszámát. A paraméterek jelentése a következő: r a felépülési ráta, ν annak a rátája, amellyel a felépült egyedek elveszítik a fertőzéssel szerzett immunitást és visszatérnek a fogékony osztályba, λ a fertőzés valószínűsége érintkezésként egységnyi idő alatt, $\frac{\beta I}{1 + \alpha I}$ pedig a szaturációs függvény, ahol $\alpha \geq 0$ és $\beta \geq 0$.

Az (5) rendszernek egyetlen fertőzésmentes egyensúlyi helyzete van: $E_0 = (0, B/d)$. Az

$$\mathcal{F} := \begin{bmatrix} \frac{\lambda d S I}{B} \\ 0 \end{bmatrix} \quad (6)$$

és

$$\mathcal{V} := \begin{bmatrix} (d + r)I + \frac{\lambda d I}{1 + \alpha I} \\ B - dS - \frac{\lambda d S I}{B} + \nu(B/d - S - I) \end{bmatrix} \quad (7)$$

jelölések bevezetésével (5) jobb oldala $\mathcal{F} - \mathcal{V}$ alakú. Most $m = 1$ és a

$$F = \lambda, \quad V = d + r + \beta,$$

ill.

$$V^{-1} = \frac{1}{d + r + \beta},$$

így a reprodukciós ráta:

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\lambda}{d + r + \beta}.$$

Tehát a (5) rendszer $E_0 = (0, B/d)$ egyensúlyi helyzete lokálisan aszimptotikusan stabilis, ha $\mathcal{R}_0 < 1$, azaz

$$\lambda < d + r + \beta$$

és labilis, ha $\mathcal{R}_0 > 1$.

A [8] cikkben a szerző a

$$\begin{cases} \dot{S} = b_s - \beta SI - \psi S - \mu_s S \\ \dot{E} = \psi S + \kappa I - \mu_e E \\ \dot{I} = b_i I + \beta SI - \kappa I - \mu_i I \end{cases} \quad (8)$$

nemi úton terjedő betegség modell kvalitatív tulajdonságait vizsgálja, ahol S jelenti a fogékony, I a fertőző, E pedig a oltott vagy iskolázott egyedek lélekszámát. A paraméterek jelentése a következő: $\beta > 0$ az egy főre jutó átlagos érintkezések száma időegységenként, $\psi \leq 0$ a fogékonyak iskolai végzettségének rátája, $\kappa > 0$ a fertőzöttek transzmissziós rátája. Az

$$\mathcal{F} := \begin{bmatrix} 0 \\ \kappa \\ \beta SI \end{bmatrix} \quad (9)$$

és

$$\mathcal{V} := \begin{bmatrix} -b_s + \beta SI + (\psi + \mu_s)S \\ \psi S + \mu_e E \\ (\kappa + \mu_i - b_i)I \end{bmatrix} \quad (10)$$

jelölések bevezetésével (5) jobb oldala $\mathcal{F} - \mathcal{V}$ alakú. A rendszernek egyetlen fertőzésmentes ($I = 0$) egyensúlyi helyzete van:

$$(S_0, E_0, I_0) := \left(\frac{b_s}{\psi + \mu_s}, \frac{b_s}{\mu_e} \cdot \frac{\psi}{\psi + \mu_s}, 0 \right)$$

így

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{b_s \beta}{\psi + \mu_s} \end{bmatrix} \quad \text{és a} \quad V = \begin{bmatrix} \psi + \mu_s & 0 & \frac{b_s \beta}{\psi + \mu_s} \\ -\psi & \mu_e & 0 \\ 0 & 0 & \kappa + \mu_i - b_i \end{bmatrix},$$

mátrix inverze:

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} 1 & \frac{\mu_e(\psi + \mu_s)}{\psi} & 0 \\ 0 & \mu_e & 0 \\ \frac{b_s\beta}{(\psi + \mu_s)^2(\kappa + \mu_i - b_i)} & \frac{b_s\beta}{\psi(\kappa + \mu_i - b_i)(\psi + \mu_s)^2} & \frac{1}{\kappa + \mu_i - b_i} \end{bmatrix},$$

hiszen

$$\det(V) = \mu_e \cdot (\psi + \mu_s) \cdot (\kappa + \mu_i - b_i).$$

Így a következő generációs mátrix spektrálszcisszája

$$\mathcal{R}_0 := \rho(FV^{-1}) = \frac{b_s\beta}{(\psi + \mu_s)(\kappa + \mu_i - b_i)}.$$

Tehát a (8) rendszer

$$(S_0, E_0, I_0) := \left(\frac{b_s}{\psi + \mu_s}, \frac{b_s}{\mu_e} \cdot \frac{\psi}{\psi + \mu_s}, 0 \right)$$

egyensúlyi helyzete lokálisan aszimptotikusan stabilis, ha $\mathcal{R}_0 < 1$, azaz

$$b_s\beta < (\psi + \mu_s)(\kappa + \mu_i - b_i)$$

és labilis, ha $\mathcal{R}_0 > 1$.

Az [5] cikkben a szerzők többek között az

$$\begin{cases} \dot{E} = \beta_1 SI/N + \beta_2 \Pi/N - (d + \nu + r_1)E + pr_2I, \\ \dot{I} = \nu E - (d + r_2)I \\ \dot{S} = b(N) - dS - \beta_1 SI/N, \\ \dot{T} = -dT + r_1E + qr_2I - \beta_2 \Pi/N \end{cases} \quad (11)$$

járványterjedési modellt tárgyalják, nem-negatív kezdeti feltétellel, ahol S jelenti a tuberkolózisra fogékonyság, E fertőzésnek kitett, I fertőző, T pedig a kezelt egyének lélekszámát. A paraméterek jelentése a következő: $\beta_1 I/N$, ill. $\beta_2 I/N$ rendre jelenti a fogékonyság ill. kezelt egyedeknek a fertőzésnek kitett osztályba való belépési rátáját, ahol $N = E + I + S + T$. A ν paraméter a fertőzésnek kitett egyedek fertőző osztályba lépő rátája. A $d > 0$ paraméter az egyének halálozási rátája. r_1 ill. r_2 a kitett egyének ill. fertőző egyének kezelési rátája. A megfertőződött egyének kezelésének q hányada sikeres, továbbá $p = 1 - q$.

Az

$$\mathcal{F} := \begin{bmatrix} \beta_1 SI/N + \beta_2 \Pi/N \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (12)$$

és

$$\mathcal{V} := \begin{bmatrix} (d + v + r_1)E - pr_2I \\ -vE + (d + r_2)I \\ -b(N) + dS + \beta_1 SI/N \\ dT - r_1E - qr_2I + \beta_2 \Pi/N \end{bmatrix} \quad (13)$$

jelölések bevezetésével (11) jobb oldala $\mathcal{F} - \mathcal{V}$ alakú. A fertőzött osztály az E és az I, ezért most $m = 2$ és egy fertőzésmentes egyensúlyi helyzete a rendszernek: $x_0 = (0, 0, 1, 0)$, így

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$V = \begin{bmatrix} d + v + r_1 & -pr_2 \\ -v & d + r_2 \end{bmatrix}$$

Elemi algebrai számolással azt kapjuk, hogy

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

így a reprodukciós ráta

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta_1 v}{(d + v + r_1)(d + r_2) - vpr_2}$$

alakú.

Hivatkozások

- [1] CAPASSO, C.: *Mathematical structures of epidemic systems*, Lecture Notes in Biomathematics, 97. Springer-Verlag, Berlin, 2008.
- [2] CASTILLO-CHAVEZ, C.; FENG, Z.; HUANG, W.: *On the computation of R_0 and its role on*, Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases: an introduction 1 (2002): 229–249.
- [3] DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.: *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*, Chichester, UK: Wiley (2000).
- [4] DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; METZ, J. A. J.: *On the definition and computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol. **28** (1990), 365–382.
- [5] VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J.: *Further Notes on the Basic Reproduction Number*, Lecture Notes in Mathematics. Vol. 1945. pp. 159–178, 2008.
- [6] FARKAS, M.: *Dynamical models in biology*, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 2001.
- [7] YIXIAN GAO; WEIPENG ZHANG; DAN LIU; YANJU XIAO: *BIFURCATION ANALYSIS OF AN SIRS EPIDEMIC MODEL WITH STANDARD INCIDENCE RATE AND SATURATED TREATMENT FUNCTION*, Journal of Applied Analysis and Computation **7**(3) (2017), 1070–1094.
- [8] KOVÁCS, S.: *Dynamics of an HIV/AIDS model - The effect of time delay*, Appl. Math. Comput. **188**(2) (2007), 1597–1609.