



SJÄLVSTÄNDIGA ARBETEN I MATEMATIK

MATEMATISKA INSTITUTIONEN, STOCKHOLMS UNIVERSITET

En studie av sjukdomsspridnings modeller SIR och SIRS

av

Kadir Sertcanli

2017 - No 29

En studie av sjukdomsspridnings modeller SIR och SIRS

Kadir Sertcanli

Självständigt arbete i matematik 15 högskolepoäng, grundnivå

Handledare: Yishao Zhou

2017

Sammanfattning

Det här arbetet handlar om modellering av smittsamma sjukdomar, som är ett viktigt verktyg för att kunna förebygga sjukdomar med till exempel ett vaccinationsprogram. Arbetet behandlar och analyserar deterministiska, stokastiska och Markov modeller, där modellerna har olika beteenden som diskuteras. Vi börjar med ett enkelt tankeexperiment och arbetar fram till den mer realistiska modellen, vilket är den stokastiska SIR-modellen.

Abstract

This paper is about modeling infectious diseases, which is an important tool for preventing diseases from becoming large with, for example, a vaccination program. The paper deals with and analyzes deterministic, stochastic and Markov models, where the models have different behaviors which is being discussed. We start with a simple thought experiment and work towards the more realistic model, which is the stochastic SIR model.

INNEHÅLL

1. Inledning	1
2. Grundläggande matematik	1
2.1. Grundläggande stabilitetsteori för dynamiska system	1
2.2. Markovkedjor som dynamiska system	4
3. Epidemiologi: Deterministiska SIR- och SIRS modell och varianter	6
3.1. Lokal stabilitetsanalys av SIRS	8
3.2. Tolkning av R_0	11
3.3. Global analys: vektorfält och Fasporträtt	12
3.4. Exempel	14
3.5. SIR-modell med delade grupper	15
3.6. SEIR	16
3.7. Immunisering	17
4. En Stokastisk SIR-Modell med födelse- och dödstal	18
4.1. Stabilitetsanalys av SIR	18
4.2. Stokastisk SIR-modell	20
5. Ett naivt försök att modellera med Markovkedjor	21
6. En diskret SIR, väg till mer användbara stokastiska modeller med Markovkedjor	24
6.1. Stabilitetsanalys för diskret SIR	25
6.2. Stokastisk SIR-modell med födelse/dödstal sådan att populationen förblir konstant	30
7. Diskussioner och slutsatser	31
Referenser	33

1. INLEDNING

Modelleringen av smittsamma sjukdomar och deras spridning är en viktig del av matematisk biologi, en del av området matematisk epidemiologi. Modellering är ett viktigt verktyg för att mäta påverkan av olika vaccinationsprogram för kontroll eller utrotning av sjukdomar. Syftet med detta projekt är att förstå matematisk modellering av infektiös sjukdomsdynamik inom ramen för dynamiska system, en allmän kategori av matematisk modellering av smittsamma sjukdomar. Detta kallas också tillståndsrumsmodeller, som används för att förutsäga utvecklingen av hypotetiska eller pågående epidemiska spridningar. Det omfattar kontinuerliga deterministiska SIR-modeller och dess besläktade varianter, komplexa nätverksmodeller, stokastiska modeller som delvis är baserade på Markovkedjor och agentbaserad simulering. För en översikt se [7] där andra kategorier diskuteras i detalj. I detta projekt ska vi bara diskutera *SIR* eller *SIRS* modeller i samband med Markovkedjor, deterministiska och stokastiska processer. Vi kommer att studera en enkel ODE-modell (med system av ordinära differentialekvationer), som inte tar hänsyn till åldersstruktur eller geografisk fördelning, i vårt fall SIRS-modellen. Sedan betraktar vi en stokastisk SIR-modell med dödstal. Avslutningsvis försöker vi få en mer realistisk stokastisk modell med hjälp av Markovkedjor. Mer sofistikerade modeller kan baseras på kategoriserade system, med indelningar som motsvarar olika åldersgrupper, partiella differentialekvationer, där oberoende variabler anger plats osv, men jag har valt att lägga upp det på ett sätt som vi beskriver ovan.

2. GRUNDLÄGGANDE MATEMATIK

2.1. Grundläggande stabilitetsteori för dynamiska system. I denna uppsats behandlar vi huvudsakligen tvådimensionella system. I enighet med det presenteras stabilitetsanalys i det här avsnittet för följande system

$$(1) \quad \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y) \end{aligned}$$

i kontinuerlig tid eller

$$(2) \quad \begin{aligned} x_{n+1} &= f(x_n, y_n) \\ y_{n+1} &= g(x_n, y_n) \end{aligned}$$

i diskret tid, där f och g är två tillräckligt snälla funktioner. Det mesta materialet som presenteras i detta avsnitt är tagna från [3].

Definition: En punkt $X^* = (x^*, y^*)$ kallas en jämviktpunkt (eller stationär punkt eller fixpunkt, *steady state*) för (2) om den uppfyller

$$x^* = f(x^*, y^*), \quad y^* = g(x^*, y^*).$$

En punkt $X^* = (x^*, y^*)$ kallas en jämviktpunkt (eller stationär punkt eller fixpunkt, *steady state*) för (1) om den uppfyller

$$f(x^*, y^*) = 0, \quad g(x^*, y^*) = 0$$

Definition: Vi säger att en fixpunkt X^* av (2) är lokalt (asymptotiskt) stabil om följande villkor är uppfyllda. Till varje $\varepsilon > 0$ finns något $\delta > 0$ sådant att:

$$\|X_0 - X^*\| < \delta \Rightarrow \|X_n - X^*\| < \varepsilon \quad \forall n > 0 \text{ och } \lim_{n \rightarrow \infty} X_n = X^*,$$

där $X_0 = (x_0, y_0)$ är startvärdet för (2) och $X_n = (x_n, y_n)$ genereras av (2).

Vi säger att en fixpunkt X^* av (1) är lokalt (asymptotiskt) stabil om följande villkor är uppfyllda: Till varje $\varepsilon > 0$ finns något $\delta > 0$ sådant att

$$\|X_0 - X^*\| < \delta \Rightarrow \|X(t) - X^*\| < \varepsilon \quad \forall t > 0 \text{ och } \lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = X^*$$

där $X_0 = (x_0, y_0)$ är startvärdet för (1) och $X(t) = (x(t), y(t))$ genereras av (1). Här är $\|\cdot\|$ den euklidiska norm av vektorn "·". Om X_n inte konvergerar till X^* så är den instabil.

Om konvergens $X_n \rightarrow X^*$ gäller för alla X_0 sägs X^* vara globalt stabil fixpunkt för (2). Detsamma om $X(t) \rightarrow X^*$ för alla startvärden X_0 är X^* globalt stabil fixpunkt för (1).

För lokal stabilitetsanalys använder vi oss ofta av dynamisk analys i omgivning av fixpunkt. Då kan vi utnyttja den linjära teorin för stabilitet. Mer precist delar vi upp analysen i följande steg:

- Bestäm fixpunkter, enligt definitionen, analytiskt eller numeriskt;
- Linearisera systemet (antingen (1) eller (2)) i respektive fixpunkter;
- Avgör var egenvärden av matrisen till det lineariserade systemet för fixpunkter ligger;
- Rita vektorfält av systemet för att dra slutsats (i fall möjligt) för global stabilitet
- I biologiska sammanhang behövs det vidare diskussion/analys om den biologiska relevansen för att tolka den matematiska analysen.

För detta mål behöver vi några verktyg för möjlig lokalisering av egenvärdena. I många praktiska problem, till exempel de modeller som vi kommer att studera, finns det parametrar i systemet. Vi vill kunna analysera stabilitetsegenskaper hos en fixpunkt för alla möjliga parametrar, det vill säga, vi vill veta för vilka parametrar en fixpunkt är stabil eller instabil. Den metod som vi kommer att använda är att undersöka nollställena till ett andragsgradspolynom i term av koefficienterna (som omfattar parametrar). Vi beskriver hur teorin ser ut för (1) i mer detalj nedan. Beteckna

$$X = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, F(X) = \begin{pmatrix} f(x, y) \\ g(x, y) \end{pmatrix},$$

Så (1) skrivs på matrisformen

$$\frac{dX}{dt} = F(X)$$

Linearisering av system gör man i princip med Taylorutveckling. Vi utvecklar $f(x, y)$ och $g(x, y)$ i fixpunkten $X^* = (x^*, y^*)$ för system (1). För att göra beskrivningar enklare gör vi ett variabelbytte (translation): $\hat{X} = X - X^*$. Då blir (1)

$$\frac{d\hat{X}}{dt} = F(\hat{X} + X^*) = \underbrace{F(X^*)}_{=0} + F'(X^*)\hat{X} + \underbrace{o(\hat{X})}_{=0} \approx A\hat{X}$$

där matrisen $A = F'(X^*)$ är Jacobimatris av F beräknad i $X = X^*$, dvs, $A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}_{X^*}$. I

vår beräkning utelämnar vi $\hat{}$ och skriver $\frac{dX}{dt} = AX$. Men det är extremt viktigt att komma ihåg vad denna ekvation representerar: det är en ekvation för förskjutning från en fixpunkt X^* . Mer precist, det är en ekvation för små förskjutningar från X^* .

Sats 1. Fixpunkten X^* av (1) är lokalt stabil om och endast om alla egenvärden av A har negativa realdelar; X^* är instabil om och endast om det finns ett egenvärde av A som har positiv realdel.

Vi kommer inte att bevisa satsen här men det blir ganska klart om A är en diagonalmatris eftersom det är ekvationen av formen $\frac{dx}{dt} = \sigma x$ vi ska lösa. Lösningen är $x(t) = e^{\sigma t}x(0)$. I fall A inte är diagonal men är möjlig att diagonaliseras så gör vi variabelbytet så att matrisen A blir diagonal. Det som är besvärligt att bevisa är det fall då A inte är diagonaliserbar men slutsatsen gäller ändå.

Observera att satsen gäller för godtyckliga dimensioner. Det är viktigt att komma ihåg att vi inte kan dra någon slutsats om det finns rent imaginära egenvärden.

För 2×2 matriser är det ganska enkelt att bestämma var egenvärdena ligger. Låt $A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$.

Det karakteristiska polynomet

$$\lambda^2 + a\lambda + b = 0$$

kan beräknas genom $a = -\text{tr}(A)$ och $b = \det(A)$.

Så vi har:

Proposition 1. Stabilitet av $\frac{dx}{dt} = AX$ är ekvivalent med $\text{tr}(A) < 0$ och $\det(A) > 0$.

Bevis: Antag att två rötter till $\lambda^2 + a\lambda + b = 0$ är λ_1, λ_2 och de kan vara lika. Antag att $\text{Re}\lambda_1 < 0, \text{Re}\lambda_2 < 0$.

(i) Om de är reella är de negativa (då räknar vi även multipel rötter). Det är klart att $a = -(\lambda_1 + \lambda_2) > 0$ men $a = -\text{tr}(A)$ så $\text{tr}(A) < 0$. Vi vet att $\det(A) = \lambda_1\lambda_2 > 0$ och det är trivialt att $\det(A) > 0$.

(ii) Om de är komplexa tal så måste de vara komplexa konjugata eftersom A är reell. Då kan vi skriva $\lambda_1 = \bar{\lambda}_2 = \sigma + i\omega$, där ω, σ är reella tal och $\sigma < 0$. Alltså är $\lambda_1\lambda_2 = \omega^2 + \sigma^2 > 0$, vilket visar att $\det(A) > 0$ och $\lambda_1 + \lambda_2 = 2\sigma < 0$, dvs $\text{tr}(A) < 0$.

Omvänt antar vi att $\text{tr}(A) = \lambda_1 + \lambda_2 < 0$ och $\det(A) = \lambda_1\lambda_2 > 0$. Det betyder att $a > 0$ och $b > 0$. Vi ska visa att realdelar av rötterna ska vara negativa.

$$\lambda_1 = \frac{-a + \sqrt{a^2 - 4b}}{2}, \lambda_2 = \frac{-a - \sqrt{a^2 - 4b}}{2},$$

om $a^2 - 4b \geq 0$, eller

$$\lambda_1 = \frac{-a + i\sqrt{4b - a^2}}{2}, \lambda_2 = \frac{-a - i\sqrt{4b - a^2}}{2},$$

om $a^2 - 4b < 0$. I det sista fallet ser vi att $\lambda_1 + \lambda_2 < 0$ ger realdelen $-a/2 < 0$. I det första felet är det automatiskt att $\lambda_2 < 0$ eftersom $a > 0$. Det är även lätt att inse att $\lambda_1 < 0$ då vi antog att $b > 0, a^2 - 4b > 0$. \square

För system (2) har vi följande sats:

Sats 2. Fixpunkten X^* av (2) är lokalt stabil om och endast om alla egenvärden av A ligger innanför enhetscirkeln $\{z : |z| < 1\}$; X^* är instabil om och endast om det finns ett egenvärde av A som har belopp större än 1.

Anledningen till att det är en cirkel kan lätt förstås om vi löser ut $X_n = A^n X_0$. Det är $|\lambda|^n$ som ska gå mot 0. Återigen behöver vi komma ihåg att vi inte kan dra någon slutsats om det finns egenvärden på enhetscirkeln. Motsvarande Proposition 1 är lite mer komplicerad:

Proposition 2. Om det karakteristiska polynomet till A är

$$p(z) = z^2 + az + b$$

så är stabilitet av $X_{n+1} = AX_n$ ekvivalent med att

$$|b| < 1, 1 + a + b > 0, 1 - a + b > 0$$

eller

$$|b| < 1, |a| < 1 + b$$

Med andra ord, är stabilitet ekvivalent med att

$$|\det(A)| < 1, \quad |\operatorname{tr}(A)| < 1 + \det(A).$$

Bevis. Antag att z_1, z_2 är rötter till polynomekvationen och att det har belopp mindre än 1. Då är det klart att

$$|b| = |z_1 z_2| = |z_1| |z_2| < 1$$

och

$$|a| = |z_1 + z_2| \leq |z_1| + |z_2| < 2.$$

Rötterna är

$$(i) \quad z_1 = \frac{-a + \sqrt{a^2 - 4b}}{2}, \quad z_2 = \frac{-a - \sqrt{a^2 - 4b}}{2},$$

om $a^2 - 4b \geq 0$, eller

$$(ii) \quad z_1 = \frac{-a + i\sqrt{4b - a^2}}{2}, \quad z_2 = \frac{-a - i\sqrt{4b - a^2}}{2},$$

om $a^2 - 4b < 0$.

Fall (i): $|z_1| < 1 \Leftrightarrow$

$$-2 + a < \sqrt{a^2 - 4b} < 2 + a$$

Notera att $-2 + a < \sqrt{a^2 - 4b}$ gäller automatiskt eftersom vi redan har visat att $a - 2 < 0$. Olikheten $\sqrt{a^2 - 4b} < 2 + a$ ger $a^2 - 4b < 4 + 4a + a^2 \Leftrightarrow 1 + a + b > 0$. På samma sätt $|z_2| < 1$ ger $1 - a + b > 0$.

Fall (ii): Det är självklart att $b > 0$ och $|z_1| = |z_2| = b \Rightarrow |a| = |z_1 + z_2| \leq |z_1| + |z_2| = 2b < 1 + b$, vilket är den önskade olikheten.

Antag nu det omvända, $|b| < 1$ och $|a| < 1 + b$. För Fall (ii) ovan har vi $|z_1| = |z_2| = b < 1$ så båda rötterna har belopp mindre än 1.

I Fall (i) ser vi att argumentet ovan kan gå bakåt så att vi har visat $|z_1| < 1$ och $|z_2| < 1$. \square

2.2. Markovkedjor som dynamiska system. Markovkedjor utgör en speciell klass av dynamiska system som utvecklas probabilistiskt. Materialet i denna del är baserad på [4]. Denna klass av modeller, som kan anses delvis som en särskild underklass av positiva linjära system, har en mängd olika tillämpningar och en djup men intuitivt teoribildning. Det är en viktig gren i dynamiska system. Övergången från en plats till en annan är probabilistiska snarare än deterministiska. Den probabilistiska utvecklingen av en Markovkedja innebär att framtida tillstånd inte kan härledas från den nuvarande, utom när det gäller sannolikhetsbedömningar.

Definition. (Markovegenskapen). En Markovkedja är en stokastisk process på \mathbf{S} med egenskapen $P(s_{i+1}|s_i) = P(s_{i+1}|s_i, s_{i-1}, \dots, s_0)$ för alla $s_k \in \mathbf{S}$ vilket innebär att sannolikheten p_{ij} enbart beror på s_i .

En Markovkedja kan beskrivas på följande sätt: Om vi har en uppsättning av tillstånd, $S = \{s_1, s_2, \dots, s_r\}$ så startar processen i något av dessa tillstånd och går successivt från det ena tillståndet till det andra och varje sådan övergång kallas ett steg. Om kedjan är i tillståndet s_i går den vid nästa steg till tillståndet s_j med sannolikheten p_{ij} och denna sannolikhet beror inte på vilket tillstånd kedjan tidigare varit i, vilket definitionen ovan säger.

Sannolikheterna p_{ij} kallas övergångssannolikheter. Processen kan vara kvar i det tillstånd den är i, vilket händer med sannolikheten p_{ii} . En inledande sannolikhetsfördelning, definierad på S bestämmer starttillståndet.

Definition. Övergångssannolikheterna p_{ij} i en tidshomogen Markovkedja definieras av

$$p_{ij} = P(X_n = j | X_{n-1} = i) \quad i, j \in \mathbb{N}$$

d.v.s p_{ij} är sannolikheten att gå från i till j i ett tidssteg.

Definition. Ett tillstånd s_i av en Markovkedja kallas absorberande om det är omöjligt att lämna den (t.ex., $p_{ii} = 1$). En Markovkedja är absorberande om den har minst ett absorberande tillstånd, och om det är möjligt att gå till ett absorberande tillstånd från alla tillstånd (inte nödvändigtvis med ett steg).

Definition. I en absorberande Markovkedja där ett tillstånd inte är absorberande kallas transient.

Betrakta en godtycklig absorberande Markovkedja. Skriv om tillståndet så att de transienta kommer först. Om det finns r absorberande tillstånd och t transienta tillstånd kan övergångsmatrisen skrivas om på kanonisk form

$$P = \left(\begin{array}{c|c} Q & R \\ \hline 0 & I \end{array} \right)$$

där I är en $r \times r$ identitetsmatris, 0 är en $r \times t$ nollmatris, R är en nollskild $t \times r$ matris och Q är en $t \times t$ matris. De första tillstånden t är övergående och de sista tillstånden r är absorberande.

Vi har sett att elementen $p_{ij}^{(n)}$ i matrisen P^n är sannolikheten att vi befinner oss i tillståndet s_j efter n steg när kedjan börjar i tillståndet s_i . P^n har därmed följande form

$$P^n = \left(\begin{array}{c|c} Q^n & * \\ \hline 0 & I \end{array} \right)$$

Sats 3. I en absorberande Markovkedja är sannolikheten att processen blir absorberad lika med 1 (t.ex., $\mathbf{Q}^n \rightarrow \mathbf{0}$ när $n \rightarrow \infty$)

Bevis Från varje icke-absorberande tillstånd s_j är det möjligt att nå ett absorberande tillstånd. Låt m_j vara det minsta antal steg som krävs för att nå ett absorberande tillstånd med startpunkt i s_j . Låt p_j vara sannolikheten att, givet att vi startar i s_j , processen inte når ett absorberande tillstånd i m_j steg. Då är $p_j < 1$. Låt m vara det största av m_j och låt p vara det största av p_j . Sannolikheten att inte absorberas i m steg är mindre än eller lika med p och i $2m$ steg är den mindre än eller lika med p^2 , etc. Eftersom $p < 1$ går dessa sannolikheter mot 0. Eftersom sannolikheten för att inte absorberas i n steg är monotont minskande, så går dessa sannolikheter också mot 0, därav $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{Q}^n = \mathbf{0}$. \square

Definition. Låt A vara en $n \times n$ matris med element a_{ij} på rad i och kolonn j . För att A ska vara en stokastisk matris måste samtliga a_{ij} vara icke-negativa och något av dessa måste vara uppfyllt:

För att A ska vara radstokastisk (för alla i):

$$\sum_{j=1}^n a_{ij} = 1$$

För att A ska vara kolonnstokastisk (för alla j):

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} = 1$$

För att A ska vara dubbelstokastisk behöver båda ovanstående villkor vara uppfyllda.

3. EPIDEMIOLOGI: DETERMINISTISKA SIR- OCH SIRS MODELL OCH VARIANTER

Det klassiska arbetet om epidemier går tillbaka till år 1927 där Kermack och McKendrick var två vetenskapsmän som studerat modellering av epidemier. Vi kommer att studera deras SIR- och SIRS-modeller utan "vitala dynamik" (födslar och dödsfall). Merparten av materialet i detta avsnitt är taget från [2].

Låt oss tänka på en influensaepidemi för att förklara modellen och idéerna är väldigt generella. I populationen kommer det att finnas en grupp av människor som är mottagliga (Susceptible) för att få viruset av dem som är infekterade (Infected). Vid någon tidpunkt kommer de infekterade bli så sjuka att de måste stanna hemma och bli en del av den borttagna gruppen (Removed group). När de väl återhämtat sig kan de inte smitta andra, de kan heller inte bli smittade eftersom att de utvecklat immunitet. Antalet individer i de tre klasserna kommer att betecknas med S , I , och R , och därav namnet *SIR*-modell. Beroende på tidsskalan av intresse för analys kan man också göra det möjligt för det faktum att personer i Removed gruppen så småningom kan återvända till Susceptible, vilket skulle hända om immunitet bara var tillfälligt. Detta är den *SIRS*-modell (det sista S:et för att indikera flöde från R till S) som vi kommer att studera därefter.

Vi antar att alla dessa siffror är funktioner av tiden t , och att siffrorna kan modelleras som reella tal (Icke-heltal har ingen poäng för populationer, men det är en matematisk möjlighet). Om man däremot studerar probabilistiska istället för deterministiska modeller kan siffrorna representera väntevärdet av stokastiska variabler, vilket kan vara (Icke-heltal).

Det grundläggande modelleringsantagandet är att antalet nya infekterade $I(t + \Delta t) - I(t)$ i ett kort tidsintervall $[t, t + \Delta t]$ är proportionellt mot produkten $S(t)I(t)\Delta t$.

Låt oss försöka motivera intuitivt varför detta är vettigt. Experimenterande och passa in till data bör som vanligt avgöra om detta är ett bra antagande.

Antag att överföringen av sjukdomen endast kan ske om en mottaglig (Susceptible) och en infekterade (Infected) är väldigt nära varandra, exempelvis genom direkt kontakt, nysningar, etcetera.

Vi antar att det finns ett visst område kring en given mottaglig individ, så att den bara kan bli smittad om en infekterad inträder detta område:

Vi antar att för varje smittsam individ finns det en sannolikhet $p = \beta\Delta t$ att denna infekterade kommer att passera genom detta område i tidsintervallet $[t, t + \Delta t]$, där β är någon positiv konstant som beror på storleken av området, hur snabbt den infekterade rör på sig, etcetera. Vi tänker oss att den infekterade rör sig med en bestämd hastighet: under dubbelt så lång tid är det dubbelt så hög risk att den infekterade kommer att passera detta område. Vi antar att $\Delta t \ll 1$, alltså är $p \ll 1$.

Sannolikheten att just denna infekterade inte kommer in i området är $1 - p$, och om man antar oberoende är sannolikheten att ingen infekterad inträder $(1 - p)^I$. Alltså är sannolikheten att någon

infekterad kommer nära vår mottagliga (Susceptible), med hjälp av binomial utveckling:

$$1 - (1 - p)^I \approx 1 - (1 - pI + \binom{I}{2}p^2 + \dots) \approx pI$$

eftersom $p \ll 1$. Således kan vi säga att en viss mottaglig individ har en sannolikhet pI för att bli infekterad. Eftersom det finns S av dem kan vi anta att om S är stor kommer totala antalet infekterade bli $S \times pI$.

Vi drar slutsatsen att antalet nya infekterade är:

$$I(t + \Delta t) - I(t) = pSI = \beta SI \Delta t$$

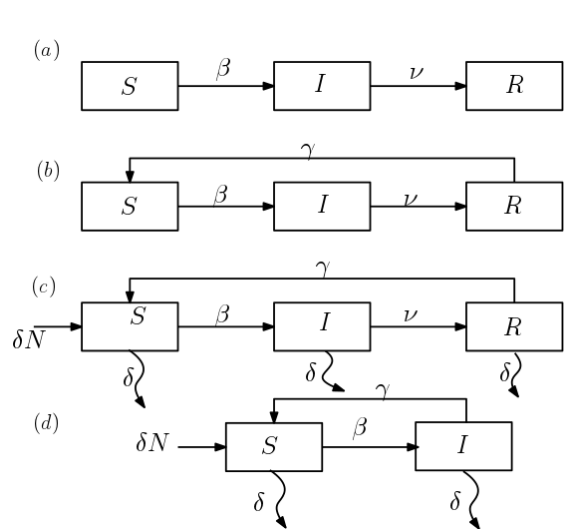
om vi dividerar med Δt och tar gränserna, så får vi en term βSI i $\frac{dI}{dt}$ och liknande en term $-\beta SI$ i $\frac{dS}{dt}$. Detta är verkligen ett "mass action kinetics antagande" och används också när man skriver elementära kemiska reaktioner. I kemisk reaktionslära härleder man denna massverkansformel med hjälp av "kollisions teori" bland partiklar (till exempel molekyler), med hänsyn till temperatur (som påverkar hur snabbt partiklar rör sig), hur de formar sig, etc. [3]

Vi måste också modellera infekterade som tas bort (Removed): det är rimligt att anta att en viss andel av dem som tas bort per tidsenhet ger termen νI för någon konstant ν . På liknande sätt finns det termer γR för flödet av borttagna (Removed) tillbaka till mottagliga. Detta är SIRS-modellen som visas i figur (b) nedan. De dynamiska systemen är

$$(SIRS) \quad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI & + \gamma R \\ \frac{dI}{dt} = & \beta SI - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = & \nu I - \gamma R \end{cases}$$

(Det finns många variationer av denna modell följande är exempel. I en modell med vital dynamik lägger man till födelse- och dödstal. En annan är att man ger ett vaccin till en viss procentandel av de mottagliga, med en viss hastighet, vilket gör att de vaccinerade individerna blir "Removed". Ytterligare ett exempel är att det finns en typ av mygga som gör att människor smittas.) Ekvationerna för modellen (a) nedan är

$$(SIR) \quad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = & \beta SI - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = & \nu I \end{cases}$$



Ett antal olika epidemiska modeller är framställda i figuren till vänster. Den totala populationen N är uppdelat i klasserna mottagliga (Susceptible) (S), Infekterade (I) och borttagna (Removed) (R). Övergångarna mellan klasserna beskriver vägen som tas för överföring, återhämtning och förlust av immunitet med konstanterna β , ν och γ . En population med vital dynamik antas producera nya mottagliga med en konstant δ som är identiskt med dödligheten. (a) SIR-modell; (b) och (c) SIRS-modeller och (d) SIS-modell. (Observera att dessa figurer är lite missvisande: de är *inte* kategoriserade system, i vilket flödet från S till I bara är proportionellt mot S).

3.1. Lokal stabilitetsanalys av SIRS. Vi studerar modellen som är definierad av (b). Låt $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Eftersom $\frac{dN}{dt} = 0$, (genom att addera alla ekvationer), är N , den totala populationen, konstant för att $t \geq 0$. Detta är den såkallade *bevarandelagen*. Vi kan därför eliminera en variabel för att reducera systemet från tre ekvationer (SIRS) till två ekvationer. Vi använder att $R = N - S - I$ och får

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma(N - S - I) \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \nu I \end{cases}$$

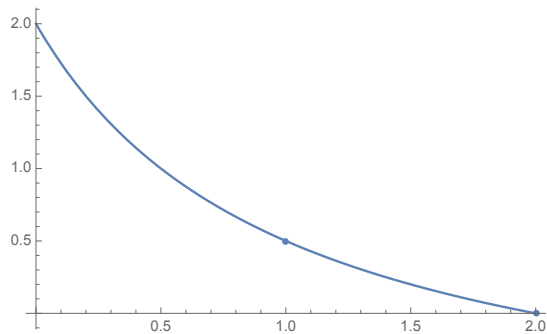
Först bestämmer vi stationära punkter till systemet. De är lösningar till ekvationssystemet

$$\begin{cases} -\beta SI + \gamma(N - S - I) = 0 \\ \beta SI - \nu I = 0 \end{cases}$$

Den andra ekvationen ger $I = 0$ eller $S = \frac{\nu}{\beta}$. Då får vi två stationära punkter:

$$\bar{X}_1 = (N, 0) \quad \text{och} \quad \bar{X}_2 = \left(\frac{\nu}{\beta}, \frac{\gamma(N - \frac{\nu}{\beta})}{\nu + \gamma} \right)$$

Exempelvis, $N = 2$, $\beta = 1$, $\nu = 1$ och $\gamma = 1$. De stationära punkterna är på $(2, 0)$ och $(1, 1/2)$.



Den andra stationära punkten \bar{X}_2 spelar bara roll om följande villkor är uppfyllt:

$$R_0 = \frac{N\beta}{\nu} > 1$$

där R_0 kallas *den smittsamma konstantsiffran*, även betecknad som σ . Denna viktiga *tröskleffekt* upptäcktes av Kermack och McKendrick. Den säger att befolkningen måste vara "tillräckligt stor" för att sjukdomen ska bli endemisk. När $R_0 < 1$ kommer infektionen att dö ut i det långa loppet. I annat fall kan infektionen sprida sig i populationen.

Några uppskattade värden av R_0 är som följande (Wikipedia februari 2017)

Disease	Transmission	R_0
Measles	Airborne	12–18
Diphtheria	Saliva	6–7
Smallpox	Airborne droplet	5–7
Polio	Fecal-oral route	5–7
Rubella	Airborne droplet	5–7
Mumps	Airborne droplet	4–7
HIV/AIDS	Sexual contact	2–5
Pertussis	Airborne droplet	5.5 ^[2]
SARS	Airborne droplet	2–5 ^[3]
Influenza (1918 pandemic strain)	Airborne droplet	2–3 ^[4]
Ebola (2014 Ebola outbreak)	Bodily fluids	1.5-2.5 ^[5]

För undersökning av stabilitet av stationära punkter beräknar vi Jacobianen. För detta ändamål låter vi $f(S, I) = -\beta SI + \gamma(N - S - I)$ och $g(S, I) = \beta SI - \nu I$. Då är Jacobianen

$$J(S, I) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial S} & \frac{\partial f}{\partial I} \\ \frac{\partial g}{\partial S} & \frac{\partial g}{\partial I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -I\beta - \gamma & -S\beta - \gamma \\ I\beta & S\beta - \nu \end{pmatrix}$$

Om alla egenvärden av Jacobianen evaluerade vid en stationär punkt har en negativ realdel så är den stabil, vilket betyder att banan som genereras av SIRS-modellekvationer, utgående från en punkt nära denna stationära punkt, kommer att konvergera mot denna jämviktspunkt. Om ett av egenvärdena har en positiv realdel så är stationära punkten instabil. Placeringen av egenvärdena kan diskuteras utan att beräkna dem explicit. I det tvådimensionella fallet (vilket är fallet här) har vi det karakteristiska polynomet av $J(X_{SS})$ vid jämviktspunkten

$$p(s) = s^2 - \text{tr}(J(X_{SS}))s + \det(J(X_{SS}))$$

(SS står för for Steady Sate (stationär punkt).) Därför undersöker vi om båda nollställena ligger i den vänstra halvan av det komplexa planet. Enligt Proposition 1 är det ekvivalent med $\text{tr} < 0$ och $\det > 0$.

Vid \bar{X}_1 är matrisens spår och determinanten av $J(\bar{X}_1)$ följande

$$\text{tr} = -\gamma + N\beta - \nu \text{ and } \det = -\gamma(N\beta - \nu)$$

vi vet att $\text{trace} = \text{tr}$ ges av följande

$$\text{tr} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} = a + d$$

där $a = -I\beta - \gamma$ och $d = S\beta - \nu$ men $\bar{X}_1 = (N, 0)$, ($I = 0$) och ($S = N$) så vi får då att $\text{tr} = -\gamma + N\beta - \nu$. Sedan har vi att

$$\det = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} = ad - bc$$

och som vi angivit tidigare är $a = -I\beta - \gamma$ och $d = S\beta - \nu$. Eftersom $I = 0$ kan vi eliminera bc ur räkningen då den innehåller termen I . Vi får då $\det = -\gamma(N\beta - \nu)$ givet att $R_0 = N\beta/\nu > 1$ gäller $\det < 0$, och därmed är det en sadel.

Vid \bar{X}_2 är matrisens spår och determinant av $J(\bar{X}_2)$ följande

$$\text{tr} = -I\beta - \gamma < 0 \text{ and } -\det = I\beta(\nu + \gamma) > 0.$$

Enligt liknande argument används ovan vi har dock att

$$\bar{X}_2 = \left(\frac{\nu}{\beta}, \frac{\gamma(N - \frac{\nu}{\beta})}{\nu + \gamma} \right).$$

Nu är $S = \frac{\nu}{\beta}$ och $I = \left(\frac{\gamma(N - \frac{\nu}{\beta})}{\nu + \gamma} \right)$. Vi använder I och inte uttrycket, då är $\text{tr} = a + d = -I\beta - \gamma + \frac{\nu}{\beta}\beta - \nu = -I\beta - \gamma$ vilket är < 0 eftersom att termerna är positiva. $\det = ad - bc = (-I\beta - \gamma)\left(\frac{\nu}{\beta}\beta + \nu\right) - \left(-\frac{\nu}{\beta}\beta + \gamma\right)(I\beta) = (\nu + \gamma)(I\beta)$ vilket är > 0 eftersom termerna är positiva.

Alltså är denna stationära punkt lokalt stabil. För begynnelsevillkor tillräckligt nära \bar{X}_2 kan vi därför, med antagandet att $R_0 > 1$, se att antalet infekterade individer kommer att närma sig

uttrycket

$$I_{SS} = \frac{\gamma(N - \nu/\beta)}{\nu + \gamma}.$$

Eftersom vi antar att $R_0 > 1$ så kommer sjukdomen självklart att fortsätta sprida sig, vilket vi kan relaterade till bilden från wikipedia, där alla värden för $R_0 > 1$ och i fallet då $\bar{X}_1 = (N, 0)$ så är ju $I = 0$ alltså finns det inga infekterade människor, vilket vi kan utesluta, så antalet infekterade individer kommer att gå mot 0 .

3.2. Tolkning av R_0 . Innan vi diskuterar vidare om global dynamik ger vi en intuitiv tolkning av variabeln R_0 . Vi gör följande tankeexperiment: antag att vi isolerar en grupp av P infekterade individer och låter dem återhämta sig. Eftersom det inte finns några mottagliga i vårt inbillade experiment får vi följande: $S(t) \equiv 0$ alltså $\frac{dI}{dt} = -\nu I$, vilket leder till $I(t) = Pe^{-\nu t}$. Antag att i te individen är infekterad under totalt d_i dagar och observera följande tabell:

Individer \ Dagar	0	1	2		...	d_1	∞	
Ind. 1	×	×	×	×	×	×		= d_1 dagar
Ind. 2	×	×	×	×				= d_2 dagar
Ind. 3	×	×	×	×	×			= d_3 dagar
⋮								
Ind. P	×	×	×	×				= d_P dagar
	= I_0	= I_1	= I_2	...				

Det är tydligt att $d_1 + d_2 + \dots = I_0 + I_1 + I_2 + \dots$, om vi antar att vi räknar på heltal med dagar, timmar eller någon annan diskret tidsenhet. Det genomsnittliga antalet dagar som individer är smittade blir därför:

$$\frac{1}{P} \sum d_i = \frac{1}{P} \sum I_i \approx \frac{1}{P} \int_0^\infty I(t) dt = \int_0^\infty e^{-\nu t} dt = \frac{1}{\nu}.$$

Å andra sidan, tillbaka till den ursprungliga modellen, är innebörden av begreppet βSI i $\frac{dI}{dt}$ $I(\Delta t) - I(0) \approx \beta S(0)I(0)\Delta t$. Om vi börjar med $I(0)$ infekterade och tittar på ett intervall av tid med längden $\Delta t = 1/\nu$, som vi kommit fram till representerar den genomsnittliga tiden för en infektion, får vi till slut följande antal nya infekterade:

$$\frac{\beta(N - I(0))I(0)}{\nu} \approx \frac{\beta NI(0)}{\nu}.$$

om $I(0) \ll N$, vilket betyder att varje individ i genomsnitt infekterat $\beta NI(0)/\nu / I(0) = R_0$ nya individer.

Vi kan dra slutsatsen, med avseende på att vi visserligen haft ett vagt argument¹, att R_0 representerar antalet som förväntas bli infekterad av en individ (inom epidemiologin kallas den för den inre reproduktionen av sjukdomen).

¹Bland andra saker måste vi veta att ν är stort, så att Δt är litet.

3.3. Global analys: vektorfält och Fasporträtt. Lineariseringen hjälper oss att förstå den lokala bilden av flödet. Det är mycket svårare att få global information om hur de lokala bilderna hänger ihop. En mycket användbar teknik för att teckna globala bilder är användning av nollkurvor (*nullclines*): S - och I -nollkurvor är mängden av kurvor då $\frac{dS}{dt} = 0$ respektive $\frac{dI}{dt} = 0$. Det är klart att skärningar av dessa nollkurvor är stationära punkter.

Det är tydligt att I -nollkurvan är unionen av linjerna $I = 0$ och $S = \nu/\beta$; och S -nollkurvan $I = \frac{\gamma(N - S)}{S\beta + \gamma}$.

För exemplet där $N = 2$, $\beta = 1$, $\nu = 1$ och $\gamma = 1$ är systemet följande

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -SI + (2 - S - I) \\ \frac{dI}{dt} = SI - \nu I \end{cases}$$

med jämvikt i punkterna $(2, 0)$ och $(1, 1/2)$. I -nollkurvan är unionen av $I = 0$ och $S = 1$.

När $I = 0$, $\frac{dS}{dt} = 2 - S \begin{cases} > 0 & \text{om } S < 2 \\ < 0 & \text{annars} \end{cases}$ och

då $S = 1$ $\frac{dI}{dt} = 1 - 2I \begin{cases} > 0 & \text{om } I < \frac{1}{2} \\ < 0 & \text{annars} \end{cases}$,

så pekar pilarna åt höger då $I = 0$ om $S < 2$ och vänster om $S > 2$.

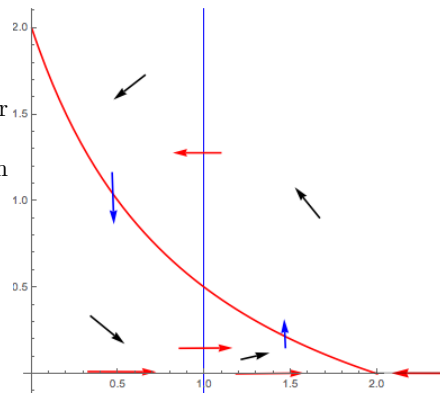
På liknande sätt för $S = 1$ är pilen riktad åt höger om $I < \frac{1}{2}$ och vänster i annat fall.

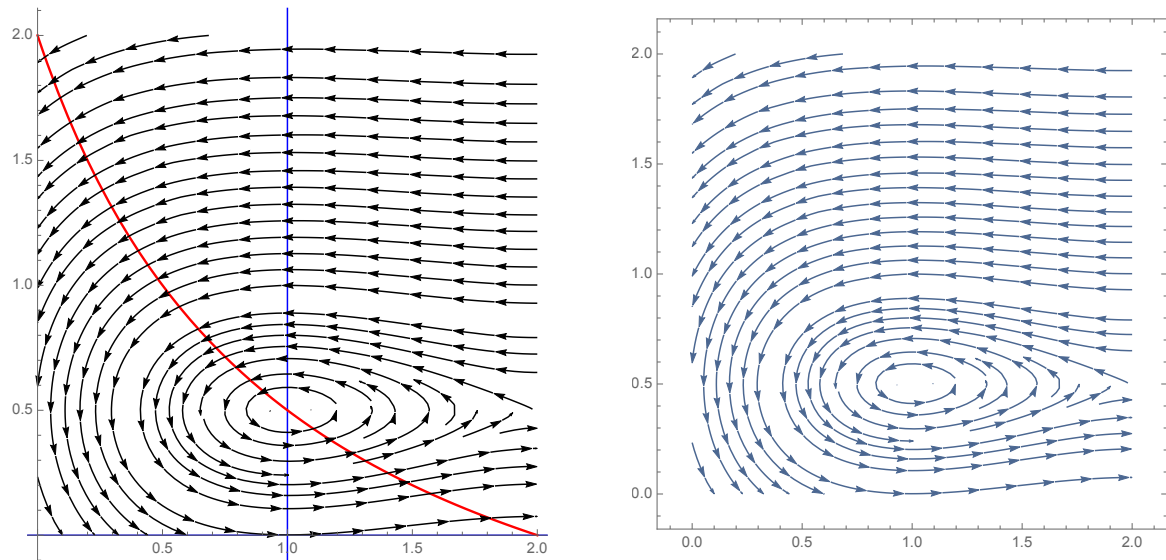
För S -noll $I = \frac{2 - S}{S + 1}$ har vi följande

$$\frac{dI}{dt} = \frac{(S - 1)(2 - S)}{S + 1} \begin{cases} < 0 & \text{om } S < 1 \\ > 0 & \text{om } S \in]1, 2[\end{cases}$$

Pilarna i S -nollkurvan är riktade ner om $S < 1$ och upp om $S \in]1, 2[$. Notera att $S > 1$ inte är intressant eftersom I blir negativt.

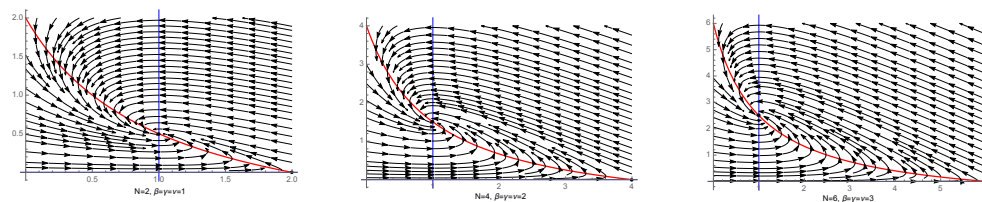
Analysen ger oss möjligheten att känna till de allmänna orienteringarna som (NordÖst, NordVäst, SydÖst, SydVäst etc) för vektorfältet. Vi får en helhetsbild av det dynamiska systemet på det sättet. Nedan finns grafer där den första är en plot av föregående figuren med vektorfält och den andra en plot enbart av vektorfältet.





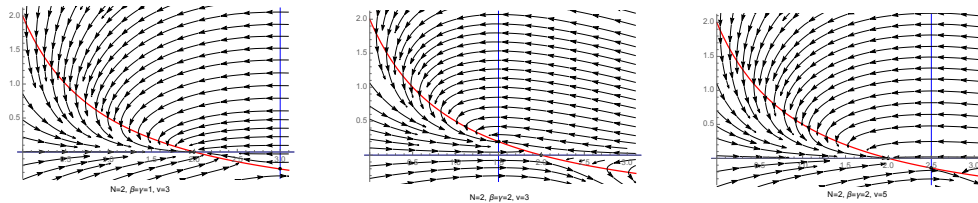
Vi har varierat olika intialvillkor för att förstå vad som händer. När vi ökar N med 2 och alla parametrar med ett kan man se att nollkurvorna förflyttar sig till vänster. Figurerna nedan är bevis på att den stationära punkten som skär kurvan och nollkurvan är en stabil spiral eftersom lösningskurvorna måste vara horisontella på $S = \frac{\nu}{\beta}$. Figurerna kan tolkas som att ju större N och β, γ, ν är, desto tidigare sker en stabilisering av epidemin vid den givna punkten där $x = 1$. Antalet mottagliga och infekterade är givet av den stationära punkten.

Man kan förvänta sig att epidemin tar slut med tiden men så är det inte. Eftersom parametrarna β, γ, ν och N antas vara konstanter i modellen så tar epidemin aldrig slut utan den stabiliseras i den punkten där fältet är riktad mot.

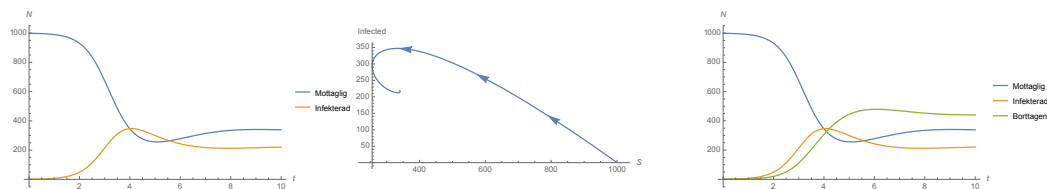


Vi varierar de olika parametrarna och har ett fixt N värde. Som man kan se på första och tredje figuren har vi en sadelpunkt vilket är ett instabilt tillstånd, alltså inträffar ingen epidemi, men i den andra figuren har vi som ovan, en stationär punkt. Lägg märke till att när $N \frac{\beta}{\nu} < 1$ har vi en sadelpunkt, alltså ingen epidemi, däremot när $N \frac{\beta}{\nu} > 1$ har vi en spiral, alltså finns en epidemi som till slut stabiliserar sig.

Genom att genomföra en fasporträttsanalys kan man konstatera att enda sättet att stoppa en epidemi (utan vaccination) är att öka ν , minska β eller γ .



3.4. **Exempel.** Låt konstanterna vara fixerade och ändra intialvärdena för att se vad som händer med kurvorna, då $\beta = 0,003$, $\nu = 1$, $\gamma = 0.5$ och $I = 1$, $S = 999$, $R = 0$ får vi följande kurvor

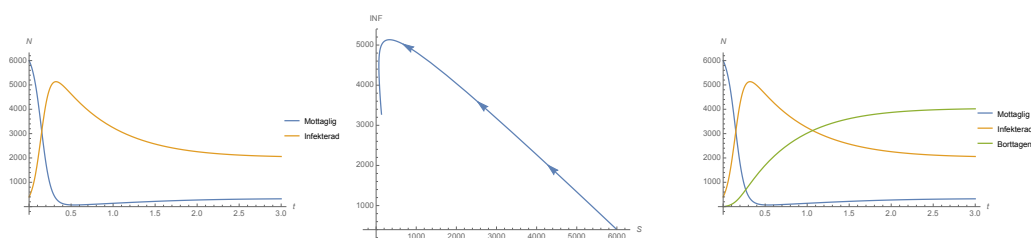


I samband med att de mottagliga minskar i antal kan vi se på första grafen att antalet infekterade ökar, där de vid två tidpunkter är lika många i antal, men som vi kan se så stabiliserar sig epidemin efter ungefär $t = 8$. Den andra figuren visar hur mottagliga och infekterade verkar tillsammans, där de till slut når en jämviktspunkt, vilket vi konstaterat från första grafen.

Om vi tänker oss att vi inkluderar övergången från borttagna till mottagliga, vilket vi inte gjort i första plotten, ser man att gruppen borttagen ökar ganska snabbt men avtar och stabiliserar sig. Ingen av grupperna kommer att gå mot 0 eller N eftersom att vi har en SIRS-modell, alltså att dem som återhämtat sig kan bli en del av de mottagliga igen som därmed kan bli infekterade igen.

Den stationära punkten är då $I = 338$, $S = 221$, $R = 441$.

När $\beta = 0,003$, $\nu = 1$, $\gamma = 0.5$ och $I = 400$, $S = 6000$, $R = 0$ får vi följande kurvor

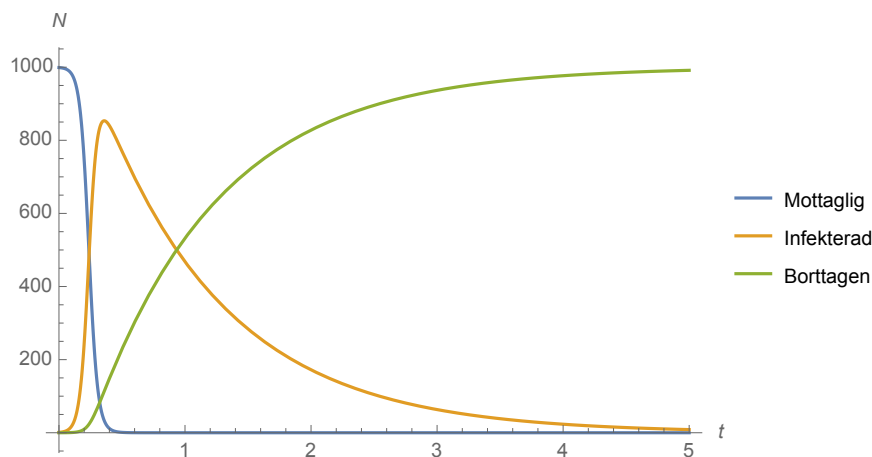


N har ökat ungefär 6 gånger mer än förra simuleringen, vilket tyder på epidemin i populationen stabiliserar sig snabbare än om N vore litet. Detta är för att ju fler individer desto mindre risk för varje enskild individ att insjukna och därmed stabiliserar sig epidemin mycket snabbt.

Den stationära punkten är då $I = 332$, $S = 2024$, $R = 4044$.

Låt oss titta på SIR-modellen (SIR). SIR är modellen där de som återhämtat sig stannar kvar i den klassen som immun eller liknande, till skillnad från SIRS. Vid en simulering av SIR-modellen borde alltså de stationära punkterna se ganska annorlunda ut.

Låt $\beta = 0.03$, $\nu = 1$ och $I = 1$, $S = 999$, $R = 0$



Simuleringen visar att tanken att det borde bli annorlunda stämmer. Den mottagliga och infekterade gruppen går ganska snabbt mot 0 och därmed blir alla en del av den borttagna gruppen, alltså blir de immuna mot sjukdomen.

Man ser att antalet infekterad ökar väldigt snabbt under en kort tid, likadant med de mottagliga, där de minskar väldigt snabbt. Eftersom populationen är avsevärt liten har $I(t)$ en topp och populationen blir infekterad väldigt snabbt. De mottagliga går ner till 0 nästan omedelbart och stannar där. Detta är på grund av att det är SIR-modell, där man aldrig kan bli mottaglig igen, vilket är en ganska orealistisk modell för vissa sjukdomar.

3.5. SIR-modell med delade grupper. Antag att vi vill studera ett virus som bara kan föras vidare genom heteroosexuella kontakter. Alltså skall vi betrakta två separata populationer, med män och kvinnor. Låt \bar{S} vara män som är mottagliga och S de mottagliga kvinnorna och liknande för I och R .

Ekvationerna är liknande för dem i SIRS-modellen:

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{S}}{dt} &= -\bar{\beta}\bar{S}I & + \bar{\gamma}\bar{R} \\ \frac{d\bar{I}}{dt} &= \bar{\beta}\bar{S}I - \bar{\nu}\bar{I} \\ \frac{d\bar{R}}{dt} &= \bar{\nu}\bar{I} - \bar{\gamma}\bar{R} \\ \frac{dS}{dt} &= -\beta S\bar{I} & + \gamma R \\ \frac{dI}{dt} &= \beta S\bar{I} - \nu I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I - \gamma R \end{aligned}$$

Denna modell är lite svår att studera, men i många STD (Sexually Transmitted Disease-modeller), (speciellt asymtomatiska), finns ingen bortagen (Removed) klass, istället blir de infekterade en del

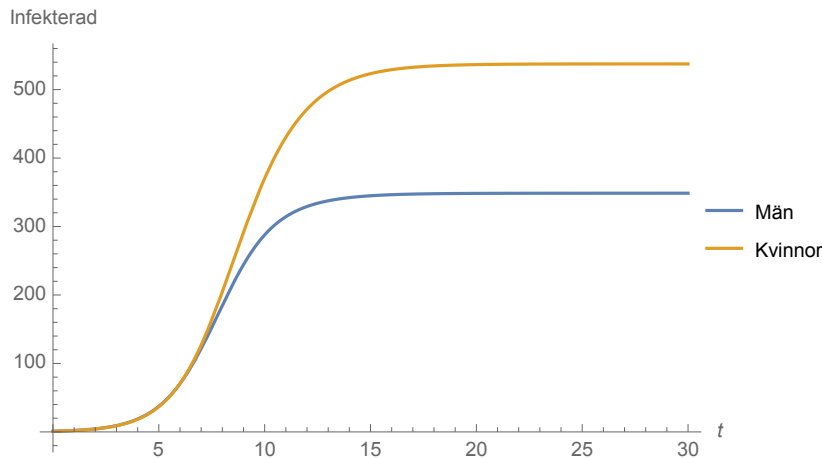
av den mottagliga populationen. Detta ger:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{S}}{dt} &= -\bar{\beta}\bar{S}I + \bar{\nu}\bar{I} \\ \frac{d\bar{I}}{dt} &= \bar{\beta}\bar{S}I - \bar{\nu}\bar{I} \\ \frac{dS}{dt} &= -\beta S\bar{I} + \nu I \\ \frac{dI}{dt} &= \beta S\bar{I} - \nu I\end{aligned}$$

Om vi skriver $\bar{N} = \bar{S}(t) + \bar{I}(t)$ och $N = S(t) + I(t)$ för det totala antalet män och kvinnor, och använder dessa två bevarande lagar, så kan vi studera de två följande ODE:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{I}}{dt} &= \bar{\beta}(\bar{N} - \bar{I})I - \bar{\nu}\bar{I} \\ \frac{dI}{dt} &= \beta(N - I)\bar{I} - \nu I\end{aligned}$$

Låt $\bar{\beta} = 0.003$, $\bar{\nu} = 0.7$, $\beta = 0.001$, $\nu = 0.3$, $\bar{N} = 500$, $N = 1000$ och $\bar{I} = 1$, $I = 1$; vi får då



Proportionalitetskonstanterna $\bar{\nu}$ och ν beskriver hur stor del av de infekterade män och kvinnor som blir mottagliga igen, medan $\bar{\beta}$ och β beskriver övergången från mottaglig till infekterad för män respektive kvinnor. Till en början ökar andelen infekterade för båda grupperna relativt sakta, men efter $t = 5$ ökar det drastiskt men stabiliserar sig snabbt vid ett givet tal. Infekterade män och infekterade kvinnor stabiliserar sig vid 350 respektive 538. Grafen ser ut som den gör eftersom en av initialvillkoren var att andelen kvinnor var 1000 medan andelen män var 500 i populationen.

3.6. SEIR. SIR-modellen har ingen inkubationstid så den passar inte för vissa sjukdomar. Därför kan vi lägga till en sådan "inkubationstid" som ett mellansteg mellan Mottagliga och Infekterade; detta leder till SEIR-modellen med delpopulationerna: "Mottagliga", "Exponerade", "Infekterade", och "Borttagna". En naturlig uppsättning av differentialekvationer för SEIR-modellen är som

följande:

$$(SEIR) \quad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - \epsilon E \\ \frac{dI}{dt} = \epsilon E - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = \nu I \end{cases}$$

där vi kan skriva ν och ϵ som inverser av infektion och inkubationsperioder.

Som ett exempel på SEIR-modeller, betrakta influensapandemin 2009-2010 i Istanbul (i juni 2009, uttalade sig World Health Organization om en A/H1N1 pandemi). I arbetet [6] används denna modell för att passa in data från medicinska rapporter, datum för sjukhusvistelse och återhämtning eller dödsfall, som hämtats från stora sjukhus i Istanbul. Där erhöles följande passning:

I första hand behandlas den data som samlats in under juni 2009- februari 2010 från de olika sjukhusen i Istanbul. Storleken på populationen från varje delområde och sjukhus är givna i en tabell och det totala antalet mottagliga är ungefär 1.5-2 miljoner. Patienter som lagts in i sjukhus mellan juni 2009 och augusti 2009 hade däremot lagts i karantän då de rest från utlandet till Turkiet med sjukdomen. Därmed är data för SEIR-modellen viktig från och med september 2009. Om en patient dött inom 15 dagar från och med att den vistats i sjukhuset har patienterna dött på grund av infektionen, däremot vid en vistelse mer än 15 dagar med död som utfall har andra skäl än infektionen spelat roll.

För att lyckas anpassa kurvorna från data måste rätt parametrar användas, vilket undersökts i arbetet. Följande intervall för de olika parametrarna har använts för att få fram rätt värde, $4 < \frac{\beta}{\nu} < 8$, $0.2 < \epsilon < 0.4$, $0.07 < \nu < 0.12$ och $10^{-8} < I_0 < 10^{-7}$. Modellens tillförlitlighet, alltså dess felmarginaler, mäts med L2-normen av skillnaden mellan modellen och observationen. Bästa anpassningen fås för följande parametrar, $\nu = 0.09$, $I_0 = 10^{-7}$, $\epsilon = 0.32$, $\beta = 0.585$.

Arbetet fick fram en väldigt bra passning i jämförelse med datan från WHO , med en felmarginal på 10% och 2.6% för sjukhusvistelse respektive dödsoffer.

3.7. Immunisering. Effekten som eftersöks av vaccinationer är att kunna minska tröskeln N som behövs för en sjukdom att få fäste. Med andra ord för små N kommer villkoret $R_0 = N\beta/\nu > 1$ inte uppfyllas och inga positiva stationära punkter kommer att existera, vilket man kunde se i fastplanplottarna där $N = 2, \beta = \gamma = 1, \nu = 3$ och $N = 2, \beta = \gamma = 2, \nu = 5$, där den stationära punkten ligger utanför den första kvadranten. Alltså innebär detta att sjukdomen aldrig sprider sig och det blir ingen epidemi.

Vaccinationer har effekten att permanent ta bort en viss del av p av individer från populationen, så att i praktiken ersätts N med pN . Att bara vaccinera $p > 1 - \frac{1}{R_0}$ individer ger $(1 - p)R_0 < 1$, och således räcker det för att utrota en sjukdom!

4. EN STOKASTISK SIR-MODELL MED FÖDELSE- OCH DÖDSTAL

I detta avsnitt studerar vi en stokastisk modell baserad på följande deterministisk modell: taget från [5]

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \gamma(S + I + R) - \gamma S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \nu I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I - \gamma R\end{aligned}$$

där β är infektionstalet, γ är födelsetalet och ν är återhämtningstalet. För att den totala populationen $N = S + I + R$ ska gälla antar vi "födelsetal=dödstal".

Observera att vi tagit bort termen rI eftersom $N = S + I + R$ inte gäller då systemet är angivet i [5] ($\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = rI(t)$ som inte är noll). Om vi däremot hade lagt till rI i sista ekvationen så får vi en övergång från en död människa till en död människa, vilket är en konstig tolkning. Alltså väljer vi att ta bort den termen från $\frac{dI}{dt}$ ekvationen. Vi har lagt till ett par parametrar här och de har följande betydelse, γ är födelsetalet, β är hur smittsam sjukdomen är, r patogeninducerade dödligheten (smittsamma saker som gifter etc.) och ν är en parameter för återhämtningen.

För att se hur systemet beter sig undersöker vi dess dynamiska beteende. Sedan övergår vi till stokastisk modell.

4.1. **Stabilitetsanalys av SIR.** Vi kan skriva om systemet ovan som följande

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \gamma N - \gamma S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \nu I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I - \gamma R\end{aligned}$$

Vi hittar de stationära punkterna för systemet genom att lösa ekvationerna

$$\begin{aligned}\gamma N - \gamma S - \beta SI &= 0 \\ (\beta S - (\gamma + \nu))I &= 0 \Leftrightarrow I = 0, S = \frac{\gamma + \nu}{\beta} \\ \nu I - \gamma R &= 0\end{aligned}$$

Den första stationära punkten är alltså $I = 0, S = N, R = 0, X_1 = (N, 0, 0)$

Den andra stationära punkten ges av

$$\begin{aligned}\bar{S} &= \frac{\gamma + \nu}{\beta} = \frac{N}{R_0} \Rightarrow R_0 = \frac{N\beta}{\gamma + \nu} \\ \bar{I} &= \frac{\gamma(N - \bar{S})}{\beta\bar{S}} = \frac{\gamma(N - \frac{\gamma + \nu}{\beta})}{\gamma + \nu} = \frac{\gamma \frac{(\gamma + \nu)}{\beta} (R_0 - 1)}{\gamma + \nu} = \frac{\gamma}{\beta} (R_0 - 1) \\ \bar{R} &= \frac{\nu}{\gamma} \bar{I} = \frac{\nu \gamma}{\gamma \beta} (R_0 - 1) = \frac{\nu}{\beta} (R_0 - 1).\end{aligned}$$

Notera att $\bar{R} > 0$ och $\bar{I} > 0$ (för biologisk relevans) om $R_0 > 1$.

Alltså är den andra stationära punkten $X_2 = (\bar{S}, \bar{I}, \bar{R})$, positiv om $R_0 > 1$.

Det är tillräckligt att analysera det tvådimensionella systemet (eftersom R kan lösas efter att vi löst ut I). S och I beror inte på R , så vi får

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \gamma N - \gamma S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\gamma + \nu)I\end{aligned}$$

Jacobianen blir

$$\text{Jac} = \begin{pmatrix} -\gamma - \beta I & -\beta S \\ \beta I & \beta S - (\gamma + \nu) \end{pmatrix}$$

Vi sätter in våra stationära punkter X_1 och X_2 som vi räknat ut tidigare

$$\text{Jac}(X_1) = \begin{pmatrix} -\gamma & -\beta N \\ 0 & \beta N - (\gamma + \nu) \end{pmatrix}$$

Självklart är egenvärdena $-\gamma$ och $\beta N - (\gamma + \nu)$. Så

X_1 är lokalt stabilt $\Leftrightarrow -\gamma < 0, \beta N - (\gamma + \nu) < 0 \Leftrightarrow R_0 < 1$;

X_1 är instabilt om $R_0 > 1$.

$$\text{Jac}(X_2) = \begin{pmatrix} -\gamma - \beta \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1) & -\beta \frac{N}{R_0} \\ \beta \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1) & \beta \frac{N}{R_0} - (\gamma + \nu) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma R_0 & -\frac{\beta N}{R_0} \\ \gamma(R_0 - 1) & 0 \end{pmatrix}$$

Nu är $\text{tr}(\text{Jac}(X_2)) = -\gamma R_0 < 0$ när $\gamma > 0, R_0 > 0$. Determinanten av jacobianen är $\det(\text{Jac}(X_2)) = \frac{\beta N \gamma (R_0 - 1)}{R_0}$ vilket är < 0 om $R_0 < 1$ och > 0 om $R_0 > 1$.

På liknande sätt är alltså X_2 lokalt stabil om $R_0 > 1$ och instabil om $R_0 < 1$, men då är $\bar{I} < 0$, vilket innebär att sjukdomen försvinner av sig själv. Alltså har vi bevisat:

Sats. *SIR-modellen med födelse- och dödstal inkluderade har två stationära punkter.*

$$X_1 = (N, 0, 0) \text{ och } X_2 = \left(\frac{N}{R_0}, \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\nu}{\beta}(R_0 - 1) \right)$$

där $R_0 = \frac{N\beta}{\gamma + \nu}$. Dessutom gäller följande

- (i) X_1 är lokalt stabil om $R_0 \leq 1$ och instabil om $R_0 > 1$
- (ii) X_2 är lokalt stabil om $R_0 > 1$ och instabil om $R_0 < 1$.

Ett par anmärkningar behövs för förtydligande.

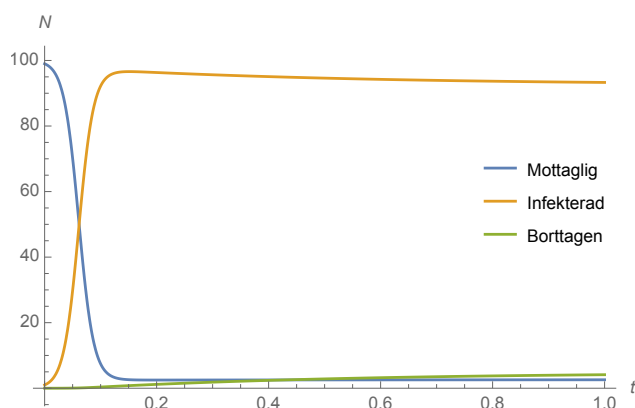
- Observera att beviset för (i) då $R_0 = 1$ inte följer av lokal stabilitetsanalys. Det följs av att $I \geq 0$ är en avtagande funktion av t eftersom $\frac{dI}{dt} = \beta(S - N)I < 0$ då $R_0 = 1$, dvs

$\nu + \gamma = \beta N$. Det medför att R konvergerar eftersom

$$R(t) = e^{-\gamma t} R(0) + \int_0^t e^{-(t-s)} \nu I(s) ds$$

enligt *variation of parameters formula* (t ex [4]). Till sist konvergerar $S(t)$ eftersom $S(t) = N - I(t) - R(t)$.

- I (ii) är det mindre relevant att tala om $R_0 < 1$ eftersom det ger negativa värden på X_2 .
- Den lokala stabiliteten är också global. Eftersom det är samma analys som SIR-modellen i Avsnitt 3 och är lik den i ett senare avsnitt om diskreta system utelämnar vi beviset här.



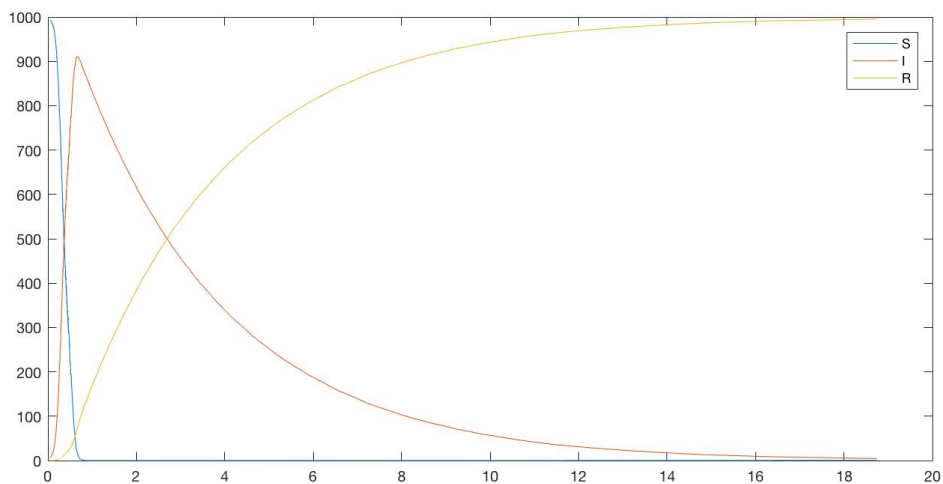
4.2. Stokastisk SIR-modell. I den stokastiska versionen av SIR-modellen ersätts kontinuerliga variabler av diskreta tal (givna tal) och "process rate" ersätts av process-sannolikheter. Så här ser det ut enligt [8]:

Process	Sannolihet
Host birth	$a_1 = \gamma(S + I + R)$
Death of susceptible host	$a_2 = \gamma S$
Death of infected host (unrelated to infection)	$a_3 = \gamma I$
Death of recovered host	$a_4 = \gamma R$
Infection	$a_5 = \beta SI$
Recovery	$a_7 = \nu I$

När man vill studera en epidemi i ett mindre samhälle är det att föredra stokastiska modeller. Frågor som man då kan få svar på är till exempel följande: Vad är sannolikheten för ett utbrott? Hur länge kommer epidemin att vara?

I en stokastisk modell har man variabler istället för parametrar som man har i deterministiska modellerna. Dessa variablers värden beror på möjliga utfall för en viss variabel som inte kan överstiga 1.

Vi simulerar den stokastiska SIR-modellen med Matlab för parametrarna $N = 1000$, $\gamma = 0.0001$, $\beta = 0.02$, $r = 0$, $\nu = 0.3$, där koden är tagen från [8] som i sin tur använder Gillespie-algoritmen. För detaljer hänvisar vi till den angivna referensen.



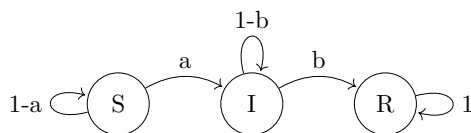
Grafen för deterministisk SIR-modell liknar denna stokastiska modell.

5. ETT NAIVT FÖRSÖK ATT MODELLERA MED MARKOVKEDJOR

För att förstå hur Markovkedjor kan användas försöker vi modellera med Markovkedjor. Låt S, I och R vara Markov”tillstånd”. Övergångsmatrisen från S,I,R vid tiden t till S,I,R vid tiden $t + 1$ är

$$\begin{array}{c}
 \text{Till} \\
 \begin{array}{ccc}
 \underline{S} & \underline{I} & \underline{R} \\
 \underline{S} & P_{SS} & P_{SI} & P_{SR} \\
 \text{Från } \underline{I} & P_{IS} & P_{II} & P_{IR} \\
 \underline{R} & P_{RS} & P_{RI} & P_{RR}
 \end{array}
 \end{array}$$

där P är sannolikheten att gå från ett tillstånd vid tiden t till ett annat tillstånd vid tiden $t + 1$. Om vi antar att en individ återhämtat sig efter en infektion så blir denna person immun och stannar i den gruppen. Sannolikheten att en mottaglig blir infekterad är a och sannolikheten att en infekterad återhämtar sig är b , så vi får följande Markovkedja



eller övergångsmatrisen

$$\begin{pmatrix}
 1-a & a & 0 \\
 0 & 1-b & b \\
 0 & 0 & 1
 \end{pmatrix}.$$

21

Notera att matrisen är konstant och är samma antagande (Greenwood) som tidigare gjorts för SIRS- och SIR-modellen i Avsnitt 3.

Alltså kan vi applicera den linjära teorin för detta problem med en stokastisk matris och vi får sannolikhetsmatrisen som den vänstra egenvektorn av matrisen ovan. Löser vi

$$(\bar{P}_S, \bar{P}_I, \bar{P}_R) \begin{pmatrix} 1-a & a & 0 \\ 0 & 1-b & b \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = (\bar{P}_S, \bar{P}_I, \bar{P}_R)$$

får vi följande $\bar{P}_S = 0, \bar{P}_I = 0, \bar{P}_R = 1$

Sätt att $a = 0.1, b = 0.2$ för matrisen ovan, vi får då följande övergångsmatris

$$P = \begin{pmatrix} 0.9 & 0.1 & 0 \\ 0 & 0.8 & 0.2 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Vi kan skriva om detta i kanonisk form

$$P = \left(\begin{array}{c|c} Q & R \\ \hline 0 & I \end{array} \right),$$

och dessutom på följande sätt, vilket vi sett i Avsnitt 2.2

$$P^n = \left(\begin{array}{c|c} Q^n & * \\ \hline 0 & I \end{array} \right)$$

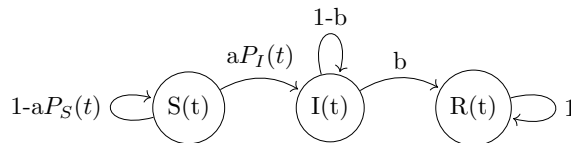
Ovanstående form visar att elementen i Q^n ger sannolikheten att vara i varje övergående tillstånd efter n steg för alla möjliga övergående begynnelsestillstånd. Vi ska visa att sannolikheten att vara i de övergående tillstånden efter n steg går mot 0, alltså måste elementen i Q^n gå mot noll när n går mot oändligheten.

Enligt Sats 3 kan man dra slutsatsen att ovanstående matris P kommer att ha en sannolikhetsvektor som går mot att alla i en epidemi återhämtar sig, och alltså ser ut som följande

$$P = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Men modellen ovan skiljer sig ganska mycket från den deterministiska SIR-modellen eftersom systemet är linjärt.

Antag nu att vi har tre Markovtillstånd S, I, R . Andelen mottagliga vid tiden t betecknas med $P_S(t)$, andelen infekterade vid tiden t med $P_I(t)$ och andelen borttagna vid tiden t med $P_R(t)$. Alltså kan SIR-modellen representeras med följande Markovkedja



Det dynamiska systemet för $P_S(t)$, $P_I(t)$ och $P_R(t)$ är då

$$\begin{aligned} P_S(t+1) &= P_S(t)(1 - aP_I(t)) \\ P_I(t+1) &= aP_S(t)P_I(t) + (1 - b)P_I(t) \\ P_R(t+1) &= bP_I(t) + P_R(t) \end{aligned} \iff \begin{pmatrix} P_S(t+1) \\ P_I(t+1) \\ P_R(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - aP_I(t) & aP_I(t) & 0 \\ 0 & 1 - b & 0b \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_S(t) \\ P_I(t) \\ P_R(t) \end{pmatrix}$$

Vi har alltså att $P_S(t+1) + P_I(t+1) + P_R(t+1) = P_S(t) + P_I(t) + P_R(t) = 1$, $\forall t$ vilket är bevarandelagen.

Antag nu att sannolikheten vid ett givet tidsenhetsintervall Δt tenderar att samla ihop sig likformigt. Då kan vi skriva övergångsmatrisen som

$$\begin{pmatrix} 1 - aP_I(t)\Delta t & aP_I(t)\Delta t & 0 \\ 0 & (1 - b\Delta t) & b\Delta t \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Som ett dynamiskt system för $P_S(t + \Delta t)$, $P_I(t + \Delta t)$ och $P_R(t + \Delta t)$ får vi

$$\begin{aligned} P_S(t + \Delta t) &= P_S(t) - aP_I(t)P_S(t)\Delta t \\ P_I(t + \Delta t) &= aP_S(t)P_I(t)\Delta t + P_I(t) - bP_I(t)\Delta t \\ P_R(t + \Delta t) &= bP_I(t)\Delta t + P_R(t) \end{aligned}$$

En närmare inspektion visar att detta är Eulers metod för att lösa den motsvariga kontinuerliga SIR-modellen. Sätt $h = \Delta t$, $P_S(t+h) = P_S(n+1)$, $P_I(t+h) = P_I(n+1)$, $P_R(t+h) = P_S(n+1)$. Då blir det ovanstående systemet

$$\begin{aligned} P_S(n+1) &= P_S(n) - aP_I(n)P_S(n)h \\ P_I(n+1) &= aP_S(n)P_I(n)h + P_I(n) - bP_I(n)h \\ P_R(n+1) &= bP_I(n)h + P_R(n) \end{aligned}$$

och fixpunkterna uppfyller

$$\begin{aligned} 0 &= -aP_I^*P_S^* \\ 0 &= aP_I^*P_S^*h - bP_I^* \\ 0 &= bP_I^* \end{aligned}$$

Uppenbarligen är $P_I^* = 0$ men P_S^*, P_R^* kan vara vad som helst mellan 0 och 1 och $P_S^* + P_R^* = 1$. Jacobianen i dessa punkter är

$$\text{Jac} = \begin{pmatrix} 1 - haP_I^* & -haP_S^* & 0 \\ haP_I^* & 1 + ahP_S^* - bh & 0 \\ 0 & bh & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -haP_S^* & 0 \\ 0 & 1 + ahP_S^* - bh & 0 \\ 0 & bh & 1 \end{pmatrix}$$

Eftersom 1 är ett egenvärde kan vi inte tillämpa Sats 2. Men

$$P_S(n+1) = P_S(n) - aP_I(n)P_S(n)h \iff P_S(n+1) - P_S(n) = -aP_I(n)P_S(n)h \leq 0$$

för alla n och positiva värden h , $P_I(n)$ och $P_S(n)$. Så $\{P_S(n)\}$ är en positiv uppåt begränsad talföljd, vilket innebär att den konvergerar (mot P_S^*). Då behöver vi bara undersöka konvergensen av $\{P_I(n)\}$. Linearisering av $P_I(n+1) = aP_S(n)P_I(n)h + P_I(n) - bP_I(n)h$ i (P_S^*, P_I^*) ger

$$P_I(n+1) = (1 + ahP_S^* - bh)P_I(n)$$

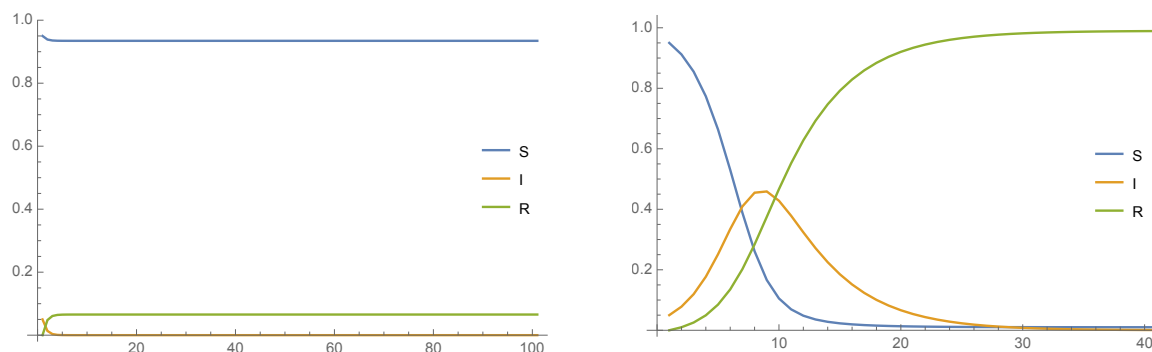
Så $\{P_I(n)\}$ konvergerar lokalt om $|1 + ahP_S^* - bh| < 1$. Det är samma som olikheterna

$$0 < (b - aP_S^*)h < 2 \iff b - aP_S^* > 0 \text{ och } h < 1/(b - aP_S^*)$$

Villkoret på h är ett arv av Eulers metod eftersom metoden är villkorligt konvergens, dvs konvergensen garanteras av tillräckligt små steglängder. Dessa olikheter ger även en uppskattning på P_S^* : $P_S^* <$

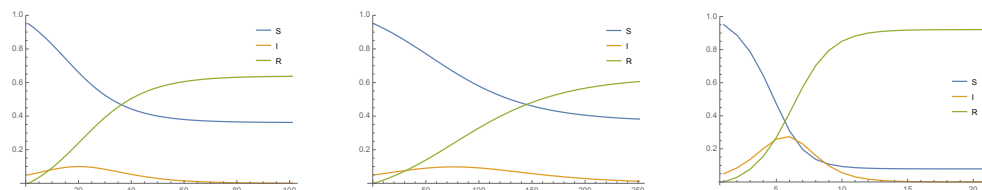
b/a . Men $0 \leq P_S^* \leq 1$ så det är ointressant om $b > a$. När $b < a$ svänger P_I till en topp innan den landar på 0. Dessa illustreras med följande grafer.

I första grafen nedan har vi satt att $a = 0.2, b = 0.8, h = 1.2$, i den andra grafen har vi $a = 0.8, b = 0.2, h = 1.0$



Vi varierar olika värden på a, b och h för att se vad som händer.

Från vänster ($a = 0.6, b = 0.4, h = 0.4$), ($a = 0.6, b = 0.4, h = 0.1$), ($a = 0.7, b = 0.3, h = 1.9$)



Denna enkla "påhittade" modellen med Markovkedjor illustrerar hur Markovkedjor kan användas för stokastiska SIR-modeller, nästa avsnitt ägnar vi oss åt genomförande av en SIR-modell med födselar och dödstal.

6. EN DISKRET SIR, VÄG TILL MER ANVÄNDBARA STOKASTISKA MODELLER MED MARKOVKEDJOR

I denna SIR-modell [1] utvecklar individer immunitet mot sjukdomen och antalet födda och döda inkluderas men på så vis att populationen förblir densamma. Den tidsdiskreta deterministiska SIR-modellen ser ut på följande sätt

$$\begin{aligned}
 S(t + \Delta t) &= S(t)(1 - \frac{\alpha}{N}I(t)\Delta t) + (N - S(t))\beta\Delta t \\
 I(t + \Delta t) &= I(t)(1 - \beta\Delta t - \gamma\Delta t) + \frac{\alpha}{N}I(t)S(t)\Delta t \\
 R(t + \Delta t) &= R(t)(1 - \beta\Delta t) + \gamma I(t)\Delta t
 \end{aligned}$$

där

- t = tid, Δt är ett fixt tidsintervall och $t = n\Delta t, n = 1, 2, \dots, N$ är populationen,
- $S(t + \Delta t)$ är ökningen i den mottagliga i populationen från t till $t + \Delta t$,

- $I(t + \Delta t)$ är ökningen i den infekterade populationen från t till $t + \Delta t$,
- $R(t + \Delta t)$ är ökningen i den återhämtade populationen från t till $t + \Delta t$,
- $\beta\Delta t$ är antalet födda och döda per individ under tidsintervallet Δt , $\beta > 0$,
- $\gamma\Delta t$ är antalet individer som återhämtat sig under tidsintervallet Δt , $\gamma > 0$,
- $\frac{\alpha}{N}I(t)\Delta t$ är antalet som kommit i kontakt som resulterat till en infektion per mottagliga individ under tidsintervallet Δt , α är kontaktkonstanten och $\alpha > 0$.

Antag att $S(0), I(0) > 0, R(0) \geq 0$ och $S(t) + I(t) + R(t) = N, \forall t \geq 0$.

6.1. **Stabilitetsanalys för diskret SIR.** De stationära punkterna fås av följande system

$$\begin{cases} -\frac{\alpha}{N}IS\Delta t + (N - S)\beta\Delta t = 0 \\ -\beta I\Delta t - I\gamma\Delta t + \frac{\alpha}{N}IS\Delta t = 0 \\ -\beta R\Delta t + \gamma I\Delta t = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} -\frac{\alpha}{N}IS + N\beta - \beta S = 0 \\ -\beta I - I\gamma + \frac{\alpha}{N}IS = 0 \\ -\beta R + \gamma I = 0 \end{cases}$$

Notera att

$$-\beta I - I\gamma + \frac{\alpha}{N}IS = 0 \iff I(-\beta - \gamma + \frac{\alpha}{N}S) = 0$$

och

$$-\beta R + \gamma I = 0 \iff R = \frac{\alpha I}{\beta}.$$

Dessa ger

- $I = 0, R = 0, S = N \Rightarrow X_1 = (N, 0, 0)$ är en stationär punkt.
- $-\beta - \gamma + \frac{\alpha}{N}S = 0 \iff \bar{S} = \frac{(\beta + \gamma)N}{\alpha} = \frac{N}{R_0} \implies$

$$\bar{I} = \frac{N\beta(N - \bar{S})}{\alpha\bar{S}} = \frac{N\beta\left(N - \frac{N}{R_0}\right)}{\alpha\frac{N}{R_0}} = \frac{\beta N\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma}$$

$$\bar{R} = \frac{\gamma}{\beta} \frac{\beta N\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma} = \frac{\gamma N\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma}$$

där $R_0 = \frac{\alpha}{\beta + \gamma}$. Så $X_2 = (\bar{S}, \bar{I}, \bar{R})$ är en annan stationär punkt.

Vi ska analysera stabilitetsegenskaper hos X_1, X_2 . För enkelhets skull skriver vi om systemet med beteckningarna $h = \Delta t, t + \Delta t = t_{n+1}, t = t_n, S_n = S(t_n), I_n = I(t_n), R_n = R(t_n)$. Då får vi följande system

$$\begin{cases} S_{n+1} = S_n\left(1 - \frac{\alpha}{N}I_n h\right) + (N - S_n)\beta h \\ I_{n+1} = I_n(1 - \beta h - \gamma h) + \frac{\alpha}{N}I_n S_n h \\ R_{n+1} = R_n(1 - \beta h) + \gamma I_n h \end{cases}$$

Då är jakobianen

$$\text{Jac} = \begin{pmatrix} 1 - \frac{\alpha}{N}Ih - \beta h & -\frac{\alpha}{N}Sh \\ \frac{\alpha}{N}Ih & (1 - \beta h - \gamma h) + \frac{\alpha}{N}Sh \end{pmatrix}$$

Insättningen av X_1 i denna matris ger

$$\text{Jac}(X_1) = \begin{pmatrix} 1 - \beta h & -\alpha h \\ 0 & 1 - \beta h - \gamma h + \alpha h \end{pmatrix}$$

Tillämpar vi Sats 2 här får vi:

X_1 är lokalt stabil om

- $|1 - \beta h| < 1 \iff -1 < 1 - \beta h < 1 \Rightarrow 0 < \beta h < 2$ och
- $|1 - \beta h - \gamma h + \alpha h| < 1 \iff -1 < 1 - \beta h - \gamma h + \alpha h < 1 \iff -2 < -(\beta + \gamma - \alpha)h < 0 \iff 0 < (\beta + \gamma - \alpha)h < 2 \iff 0 < (\beta + \gamma)(1 - R_0)h < 2 \iff 1 - R_0 > 0 \iff R_0 < 1.$

Vi har visat att om $R_0 < 1$ är X_1 lokalt stabil och då blir $\bar{I} < 0$ och sjukdomen dör ut av sig själv.

Jakobianen för X_2 är

$$\begin{aligned} \text{Jac}(X_2) &= \begin{pmatrix} 1 - \frac{\alpha}{N} \frac{\beta N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma} h - \beta h & -\frac{\alpha}{N} \frac{N}{R_0} h \\ \frac{\alpha}{N} \frac{\beta N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma} h & (1 - \beta h - \gamma h) + \frac{\alpha}{N} \frac{N}{R_0} h \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 1 - \frac{\alpha \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h}{\beta + \gamma} - \beta h & -\frac{\alpha}{R_0} h \\ \frac{\alpha \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h}{\beta + \gamma} & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - R_0 \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h - \beta h & -\frac{\alpha h}{R_0} \\ R_0 \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h & 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 1 - \beta(R_0 - 1)h - \beta h & -\frac{\alpha h}{R_0} \\ \beta(R_0 - 1)h & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - \beta R_0 h & -\frac{\alpha h}{R_0} \\ \beta(R_0 - 1)h & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Vi försöker nu lokalisera egenvärdena av $\text{Jac}(X_2)$: Det karakteristiska polynomet är

$$z^2 - (2 - \beta R_0 h)z + 1 - \beta R_0 h + \frac{\alpha h}{R_0} \beta (R_0 - 1)h = 0$$

eller

$$z^2 - \underbrace{(2 - \beta R_0 h)}_a z + \underbrace{1 - \beta R_0 h + \alpha \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2}_b = 0.$$

Proposition 2 säger att $z^2 + az + b$ har nollställen innanför enhetscirkeln om och endast om (i) $|b| < 1$ och (ii) $1 + a + b > 0$ och (iii) $1 - a + b > 0$. Vi behöver studera alla tre fall i detalj.

(i) $|b| < 1$, dvs

$$\left| 1 - \beta R_0 h + \alpha \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 \right| < 1 \iff -2 < -\beta R_0 h + \alpha \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 < 0$$

$$\iff \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 - \beta R_0 h + 2 > 0 \text{ och } h < \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \text{ om } R_0 > 1.$$

Låt $\phi(h) := \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 - \beta R_0 h + 2$. En direkt beräkning visar att funktionen $\phi(h)$ antar sitt minimum $\phi(h^*) = 2 - \frac{\beta R_0^2}{4\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$ i $h^* = \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$.

Om $2 - \frac{\beta R_0^2}{4\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} > 0$ har ϕ inga reella nollställen. Då gäller att $h < \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$. Annars finns

det två positiva eftersom $\phi(0) = 2 > 0$ och $\phi(h^*) < 0$. För vårt ändamål väljer vi det minsta nollstället. Kalla det för h_1 :

$$h_1 = \frac{R_0\beta - \sqrt{\beta^2 R_0^2 - 8\alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}}{2\alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}, \text{ då } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \geq 8$$

Vi summerar denna del på följande sätt: för $R_0 > 1$,

$$h < \begin{cases} \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}, & \text{om } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} < 8 \\ \min \left(h_1, \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \right), & \text{om } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \geq 8 \end{cases}$$

(ii) $1 + a + b > 0$:

$$1 - (2 - \beta R_0 h) + 1 - \beta R_0 h + \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 > 0 \iff \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 > 0$$

Det gäller automatiskt om $R_0 > 1$.

(iii) $1 - a + b > 0$:

$$1 + (2 - \beta R_0 h) + 1 - \beta R_0 h + \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 > 0 \iff 4 - 2\beta R_0 h + \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 > 0$$

Låt $\psi(h) := \alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) h^2 - 2\beta R_0 h + 4$. En direkt beräkning visar att funktionen $\psi(h)$ antar sitt minimum $\psi(\bar{h}) = 4 - \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$ i $\bar{h} = \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$.

Om $4 - \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} > 0$ har ψ inga reella nollställen. Då gäller att $h < \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}$. Annars finns

det två positiva eftersom $\psi(0) = 4 > 0$ och $\psi(\bar{h}) < 0$. Som i (i) väljer vi det minsta nollstället. Kalla det för h_2 :

$$h_2 = \frac{R_0\beta - \sqrt{\beta^2 R_0^2 - 4\alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}}{\alpha\beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}, \text{ då } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \geq 4$$

Dessa leder till

$$h < \begin{cases} \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}, & \text{om } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} < 4 \\ \min \left(h_2, \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \right), & \text{om } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \geq 4 \end{cases}$$

för $R_0 > 1$.

Sammanfattningsvis har vi förhållandet för parametrarna så att vi har lokalstabilitet av X_2 förutom när $R_0 > 1$:

$$(H) \quad h < \begin{cases} \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}, & \text{om } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} < 4 \\ \min \left(h_2, \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \right), & \text{om } 4 \leq \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} < 8 \\ \min \left(h_1, \frac{R_0}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \right), & \text{om } \frac{\beta R_0^2}{\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)} \geq 8 \end{cases}$$

Alltså har vi visat följande sats:

Sats. Låt $R_0 = \frac{\alpha}{\beta + \gamma}$.

- (1) Om $R_0 < 1$ finns det bara ett positivt tillstånd $X_1 = (N, 0, 0)$, som är lokalt stabil.
- (2) Om $R_0 > 1$ finns det två icke-negativa stationära punkter:

$$X_1 = (N, 0, 0), \quad X_2 = \left(\frac{N}{R_0}, \frac{\beta N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma}, \frac{\gamma N \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{\beta + \gamma} \right).$$

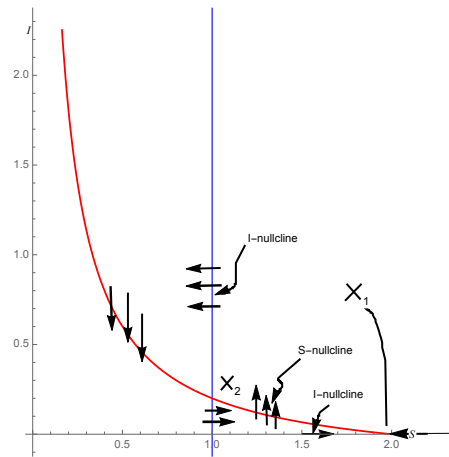
Vidare är X_1 instabil och X_2 lokalt stabil om h uppfyller villkoret (H).

Anmärkning: Det är värt att notera att X_1 är stabil även om $R_0 = 1$. Detta följer inte av stabilitetsanalysen ovan men av argumentet som liknar satsen i Avsnitt 4.

För global stabilitet studerar vi nollkurvorna av systemet som vi gjorde för differentialekvationerna. Men nu ska vi bestämma kurvorna då $S_{n+1} - S_n = 0$ och $I_{n+1} - I_n = 0$.

I -nollkurvorna är $I = 0$ och $S = \bar{S} = \frac{(\beta + \gamma)N}{\alpha}$.

S -nollkurvan är kurvan $I = \frac{N\beta(N - S)}{\alpha S}$ vilket i fasplanet ser ut som följer



För att kunna rita pilarna på nollkurvan bestämmer vi tecken av $S_{n+1} - S_n$ respektive $I_{n+1} - I_n$ på nollkurvorna:

$$S_{n+1} - S_n|_{I=0} = (N - S_n)\beta h \begin{cases} > 0 \text{ när } N > S \\ < 0 \text{ när } N < S \end{cases}$$

\Rightarrow pilarna är I=0, se figuren ovan.

$$S_{n+1} - S_n|_{S=\bar{S}} = \left(\frac{-\alpha}{N} I_n h\right) \frac{(\beta + \gamma)N}{\alpha} + h(N - (\beta + \gamma)N)\beta = -I_n h(\beta + \gamma) + N\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\beta h$$

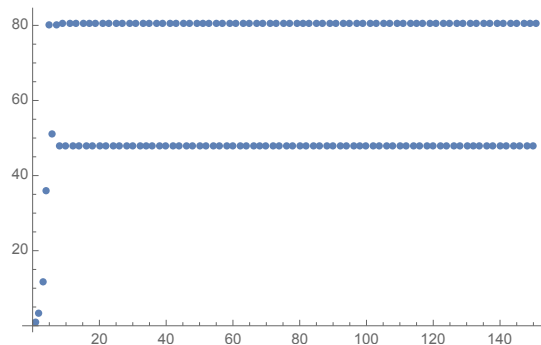
$$\text{vilket är } \begin{cases} < 0 \text{ när } I > \frac{(1 - \frac{1}{R_0})\beta}{\beta + \gamma} = \bar{I} \\ > 0 \text{ när } I < \frac{N(1 - \frac{1}{R_0})\beta}{\beta + \gamma} = \bar{I} \end{cases}$$

Notera att $R_0 > 1$ och för att \bar{I} skall ha en biologisk mening måste $\bar{I} > 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{1}{R_0} > 0 \Leftrightarrow R_0 > 1$

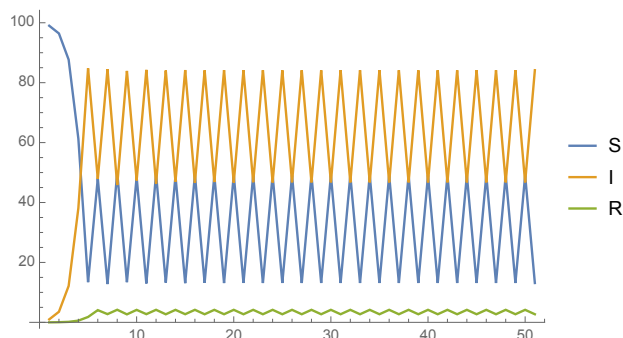
Sats. Om $R_0 > 1$, X_1 är instabil och X_2 är globalt stabil om h uppfyller villkoret (H).

Vi vill poängtera att villkoret (H) är mycket viktigt. Följande exempel demonstrerar denna poäng.

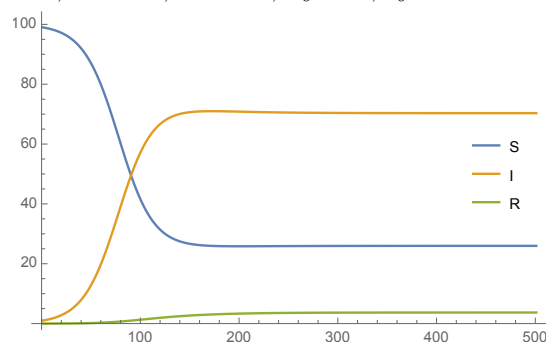
- $\alpha = 7, \beta = 1.9, \gamma = 0.1, h = 0.5, N = 100, S_0 = 99, I_0 = 1$. Vi kör systemet i 100 steg.



- $\alpha = 7.7, \beta = 1.9, \gamma = 0.1, h = 0.3, N = 100, S_0 = 99, I_0 = 1$. Vi kör systemet i 100 steg.



- $\alpha = 7.7, \beta = 1.9, \gamma = 0.1, h = 0.01, N = 100, S_0 = 99, I_0 = 1$. Vi kör systemet i 200 steg.



I de två första fallen finns det inte motsvarigheter i den motsvarande kontinuerliga modellen. De är typiska dynamiska beteenden som kan förekomma för diskreta system. Den första är periodisk fördubbling. Den andra är en periodisk bana. I båda fallen är h för "stora": För den första simuleringen $R_0 = 3.5$, $\beta R_0^2 / \alpha(1 - 1/R_0) = 4.655 > 4$ och i den andra $R_0 = 3.85$, $\beta R_0^2 / \alpha(1 - 1/R_0) = 4.94083 > 4$ då ska h vara mindre än $\min(h_2, R_0 / \alpha(1 - 1/R_0))$. De bestäms av $\min(0.7, 0.437422) = 0.437422$ respektive $\min(0.380697, 0.675439) = 0.380697$, men i simuleringarna används $h = 0.5$, men i den sista simuleringen hamnar $h (= 0.01)$ i rätt intervall och således får vi det dynamiska beteendet som motsvarar den kontinuerliga modellen som vi sett i Avsnitt 3.

6.2. Stokastisk SIR-modell med födelse/dödstal sådan att populationen förblir konstant. Vi inser att ämnet är väl över den ursprungliga planen för detta arbete och vi har tidsbrist

för att kunna redovisa utförligt. Men vi presentera en SIR-modell av Markovkedjor med gemensamma sannolikheter mellan I och S , utan detalj. Tanken är att visa hur denna modell byggs upp. Idén liknar den vi diskuterade i Avsnitt 5. Denna modell är tagen från [1].

Den stokastiska SIR-modellen är en bivariant process som beror på slumpvariabler \mathcal{J} och \mathcal{R} vilket är antalet infekterade respektive immuna individer. Dessutom har denna modell gemensamma sannolikhetsfunktioner. $p_{ir}(t) = \text{Prob}\{\mathcal{J}(t) = i, \mathcal{R}(t) = r\}$ där $i, r = 0, 1, \dots, N$ och $0 \leq i + r \leq N$.

Låt $\lambda(t) = \frac{\alpha I(t)}{N}$ och låt $\pi_{ir}\Delta t = \lambda(i)(N - i - r)\Delta t$, skriv om sannolikheten av en ny infekterad vid tiden Δt med:

$$\text{Prob}\{\mathcal{J}(t + \Delta t) = i + 1, \mathcal{R}(t + \Delta t) = r | \mathcal{J}(t) = i, \mathcal{R} = r\} = \pi_{ir}\Delta t$$

där $\lambda(i)$ uppfyller följande:

- (i) $0 < \lambda(t) = \lambda(I(t)) \leq \frac{\alpha I(t)}{N}$ för $I \in (0, N]$
- (ii) $\lambda(I) \in C^2[0, N]$, $\frac{d\lambda(I)}{dI} > 0$, $\frac{d^2\lambda(I)}{dI^2} \leq 0$, $I \in (0, N]$
- (iii) $\lambda(I)|_{I=0} = 0$ och $\lambda'(I)|_{I=0} = \frac{\alpha}{N}$
- (iv) $0 < (\beta + \gamma)\Delta t \leq 1$ och $0 < \alpha\Delta t \leq 1$

Låt $\gamma i\Delta t$, $\beta i\Delta t$ vara sannolikheten att tillfriskna från infektionen och sannolikheten för dödlighet av infektionen eller att infektionen bidrar till immunitet är:

$$\begin{aligned} \text{Prob}\{\mathcal{J}(t + \Delta t) = i - 1, \mathcal{R}(t + \Delta t) = r + 1 | \mathcal{J}(t) = i, \mathcal{R} = r\} &= \gamma i\Delta t \\ \text{Prob}\{\mathcal{J}(t + \Delta t) = i - 1, \mathcal{R}(t + \Delta t) = r | \mathcal{J}(t) = i, \mathcal{R} = r\} &= \beta i\Delta t \\ \text{Prob}\{\mathcal{J}(t + \Delta t) = i, \mathcal{R}(t + \Delta t) = r - 1 | \mathcal{J}(t) = i, \mathcal{R} = r\} &= \beta r\Delta t \end{aligned}$$

För varje död följer att en person föds så att populationens storlek förblir konstant. Till exempel, en person som dör på grund av infektionen åtföljs av att en mottaglig föds.

Det diskreta systemet för den gemensamma sannolikheten är

$$\begin{aligned} p_{ir}(t + \Delta t) &= p_{i-1,r}(t)\pi_{i-1,r}\Delta t + p_{i+1,i-1}(t)\gamma\Delta t(i+1) + p_{i+1,r}(t)\Delta t(i+1) \\ &\quad + p_{i,r+1}(t)\beta\Delta t(r+1) + p_{ir}(t)(1 - \pi_{ir}\Delta t - \gamma i\Delta t - \beta(i+r)\Delta t) \\ p_{0r}(t + \Delta t) &= p_{0r}(t), \end{aligned}$$

där $i, r = 0, 1, \dots, N$ $i+r \leq N$ och $p_{ir}(t) = 0$ om $i, r \notin [0, N]$. För att garantera att övergångssannolikheterna är positiva och begränsade av 1 krävs det $\pi_{ir}\Delta t + \gamma i\Delta t + \beta(i+r)\Delta t \leq 1$ för $i+r = 0, 1, \dots, N$ och $i+r \leq N$. Dessa uppfylls om Δt väljs tillräckligt små.

7. DISKUSSIONER OCH SLUTSATSER

Den ursprungliga idén för detta arbete är att undersöka möjlighet att använda Markovkedjor för epidemimodeller med dynamisk analys i samma anda som positiva system [4]. Vi började diskussionen om hur matematiska modeller fungerar för modellerna som SIR och SIRS och några av deras varianter. Mer precist har vi studerat hur ekvationerna nedan beter sig med stabilitet etc.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma R \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = \nu I - \gamma R \end{cases} \quad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \nu I \\ \frac{dR}{dt} = \nu I \end{cases}$$

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \gamma(S + I + R) - \gamma S - \beta SI & P_S(t + \Delta t) &= P_S(t) - aP_I(t)P_S(t)\Delta t \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \nu I & P_I(t + \Delta t) &= aP_S(t)P_I(t)\Delta t + P_I(t) - bP_I(t)\Delta t \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I - \gamma R & P_R(t + \Delta t) &= bP_I(t)\Delta t + P_R(t) \end{aligned}$$

För att kunna tolka matematiska modeller för sjukdomsspridning är det oundvikligt att analysera de korta och långa dynamiska beteendena för olika parametrar. Detta görs med hjälp av standardteorier för stabilitetsanalys av fixpunkterna i lokal mening och geometrisk analys (fasporträtt och vektorfält) för global egenskap. I alla modeller vi studerade finns det ett distinkt värde R_0 (det så kallade tröskeltalet). Vi gav en tolkning av detta tal i Avsnitt 3.2. Vi karakteriserade stabilitet i term av detta tal.

Arbetet behandlar såväl kontinuerliga som diskreta system. Det sistnämnda verkar vara ett vanligt sätt att bygga upp en Markovmodell, t ex i [1] och [2] börjar de med en kontinuerlig modell som vi diskuterade i Avsnitt 3 och sedan fortsätter de med diskretisering som vi diskuterat i Avsnitt 4.2 och 5, där Avsnittet i 5 liknar Eulers metod och sedan hittar man en sannolikhetsfördelning av olika grupper, och på så sätt kommer fram till Markovmodeller. Denna procedur ligger bakom studierna presenterade i Avsnitt 5. Vi vill förstå resonemanget i ett enkelt sammanhang. Det visade sig att även där är problemet inte så enkelt på grund av tidsdiskret- naturen.

Intuitivt känns det inte väldigt naturligt med denna procedur i mening av matematisk modellering. Vi förväntade oss att modeller ska komma från "first principle", vilket saknas i den litteratur vi har sett. Den andra nackdelen är att diskreta system har mycket mer komplicerade dynamiska beteenden än de motsvarande kontinuerliga modellerna. Vissa dynamiska beteenden i ett diskretiserat system av det kontinuerliga behöver inte finnas i det ursprungliga kontinuerliga systemet. Detta illustrerade vi i en SIR-modell med döds- och födelsetal. Se Avsnitt 6.1 där vi har ett exempel på periodisk fördubbling och ett exempel på periodisk bana. Vi gav en detaljerad analys av varför dessa beteende uppstod med en ganska noggrann beskrivning av steglängden (eller samplingsintervall) i termer av parametrarna. Än har vi inte sett kaotiska beteenden men det finns inte bevis som stöder på att kaos inte ska finnas i modellen, eftersom kaotiska beteenden (i fall det finns) är en inneboende egenskap av ett dynamisk system. Det ser ganska oregelbundet ut som de stokastiska variablerna gör, vilket inte är samma sak. Så vår fråga är hur man bedömer ett oregelbundet beteende som stokastiskt eller kaotiskt med den modelleringsmetod som till exempel står i [1] eller [2].

En vanlig och gemensam kritik av dem som förespråkar stokastiska modeller framför deterministiska är att de deterministiska modeller (med andra ord ODE) inte kan fånga de diskreta värden. Men det finns många olika sätt att modellera. Vi undrar om matematisk modellering med hybrid tillståndvariabler skulle kunna förklara vissa av fenomen som ODE-modeller inte gör. Det får bli ett framtids projekt.

REFERENSER

- [1] Linda J.S Allen, An introduction to Stochastic Epidemic Models,(2008) pp 81-130
- [2] Tom Britton, Stochastic epidemic models: a survey,(October 23, 2009),(arXiv 1234,5678???)
- [3] L. Edelstein-Keshet, Mathematical Models in Biology, SIAM Classics In Applied Mathematics, 2005.
- [4] D. Luenberger, Introduction to Dynamic systems: Theory, Models, and Applications, Wiley, 1979.
- [5] Roland Regoes, Stochastic simulation of epidemics, Level 2 module in "Modelling course in population and evolutionary biology", Module author: Roland Regoes, Course director: Sebastian Bonhoeffer, Theoretical Biology, Institute of Integrative Biology, ETH Zürich
- [6] Funda Samanlioglu, Ayse Humeyra Bilge, Onder Ergonul , A susceptible-exposed-infected-removed (SEIR) model for the 2009-2010 A/H1N1 epidemic in Istanbul, (arXiv 1205.2497),
- [7] C. I. Siettos and L. Russo, Mathematical modeling of infectious disease dynamics, *Virulence*, 4:4 (2013) pp 295-306
- [8] http://www.biosym.uzh.ch/modules/models/ETHZ/StochasticSimulation/sir_stoch.xhtml.