

Járványterjedési modellek nem-Markov hálózati folyamatokra

Doktori értekezés tézisei

VIZI ZSOLT

Témavezetők:

Dr. Karsai János
egyetemi docens

Dr. Röst Gergely
tudományos főmunkatárs

Matematika- és Számítástudományok
Doktori Iskola
Szegedi Tudományegyetem, Bolyai Intézet

Szeged

2016.

Bevezetés

A hálózatok (vagy gráfok) olyan struktúrák, amelyek lehetőséget nyújtanak a populáció tagjai közötti kapcsolatok heterogenitásának feltárására, modellekbe történő beépítésére [1], [9]. Számos modell, amely korábban feltételezte a klasszikus rekeszrendszeres megközelítéshez tartozó egyenletes (homogén) keveredést, a hálózatok alkalmazásával fejlődött tovább [7], [14]. A struktúra rugalmasságát fémjelzi, hogy a csúcsok az egyedek mellett csoportokat és területeket is reprezentálhatnak. Hasonlóan, az összeköttetések (élek) az egyedek közötti kapcsolatokon túl, csoportok közötti interakciót és földrajzi helyek közötti útvonalakat is jelenthetnek.

A legtöbb *SIR* (fogékony (susceptible)-fertőzött (infected)-felgyógyult (recovered)) típusú hálózatos járványterjedési modell a fertőzési és felgyógyulási folyamatot egyaránt Markovnak (memória nélkülinek) feltételezi [16]. Ez a feltétel túlságosan erősnek bizonyul, például az epidemiológia esetében, ahol kimagasló jelentőséggel bír a fertőzési periódus eloszlása és számtalan esetben a mérési adatokból nyert empirikus eloszlásokat nem-exponenciális eloszlással közelítik. Napjainkban újra előtérbe került a nem-Markov folyamatok vizsgálata, különösen járványterjedés hálózaton történő modellezésénél [5], [12], [17], [2]. Egy lehetséges megközelítés az átlag-tér (mean-field) és páronkénti (pairwise) modellek alkalmazása: míg előbbi a rekeszrendszerek elvén alapul, utóbbival eredményesen közelíthetők a hálózatos sztochasztikus járványterjedési folyamatok [15].

A disszertáció célkitűzése a páronkénti modellek kidolgozása nem-Markov járványterjedési dinamikára, ahol a fertőzés Markov marad, de a felgyógyulási folyamatban a fertőzéstől a felgyógyulásig eltelt idő tetszőleges eloszlású lehet. A kapott rendszerek teljes analízise esetén a megoldások pozitívítására, a modellekhez tartozó reprodukciós számokra és a végállapot-egyenletekre összpontosítunk. A modellek érvényességét egyrészt explicit sztochasztikus szimulációk, másrészt numerikus megoldó algoritmusok implementálásával vizsgáljuk.

A disszertáció az alábbi három, Röst Gergellyel és Kiss Istvánnal közös publikációra épül:

- Kiss, I.Z., Röst, G. and Vizi, Z., 2015. Generalization of pairwise models to non-Markovan epidemics on networks. *Physical review letters*, 115(7), p.078701. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.115.078701>.
- Röst, G., Vizi, Z. and Kiss, I.Z., 2015. Impact of non-Markovan recovery on network epidemics. In *In BIOMAT 2015, World Scientific*, pp. 40-53.
- Röst, G., Vizi, Z. and Kiss, I.Z., 2016. Pairwise approximation for SIR type network epidemics with non-Markovan recovery. *arXiv preprint* arXiv:1605.02933.

Reprodukciós szám és végállapot-egyenlet

Exponenciális eloszlású fertőzési és felgyógyulási időtartam esetén homogén hálózatokra az alábbi SIR típusú átlag-tér modell írható fel:

$$\begin{aligned} [\dot{S}](t) &= -\tau \frac{n}{N} [S][I](t) \\ [\dot{I}](t) &= \tau \frac{n}{N} [S][I](t) - \gamma [I](t) \\ [\dot{R}](t) &= \gamma [I](t), \end{aligned} \quad (1)$$

ahol egy N csúcsú, $\langle k \rangle = n$ fokszámeloszlású hálózatot feltételezünk, τ a fertőzési ráta, γ a felgyógyulási ráta és a fogékony, fertőzött és felgyógyult csúcsok várható számát/arányát a t időpontban rendre $[S](t)$, $[I](t)$ és $[R](t)$ jelöli. Az $[XY](t)$ és $[XYZ](t)$ jelöléseket az $X - Y$ élek és $X - Y - Z$ hármasok számának várható értékére bevezetve, a következő páronkénti modellt írhatjuk fel:

$$\begin{aligned} [\dot{S}](t) &= -\tau [SI](t) \\ [\dot{I}](t) &= \tau [SI](t) - \gamma [I](t) \\ [\dot{SS}](t) &= -2\tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)}, \\ [\dot{SI}](t) &= \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)} - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)[SI](t)}{[S](t)} - \tau [SI](t) - \gamma [SI](t). \end{aligned} \quad (2)$$

A járvány egy adott fertőző betegségnek a vártnál szignifikánsan gyakoribb vagy egy meghatározott küszöbszintet meghaladó előfordulása egy adott területen, illetve közösségben, egy meghatározott, viszonylag rövid időtartam alatt. A járványok gyakran a populáció számos tagját nem érintik. A meg nem fertőzött egyedek számát a végállapot egyenlettel tudjuk leírni, amely kapcsolatot teremt a járványban megbetegedettek és a leíró modellhez tartozó reprodukciós szám között.

A reprodukciós számok alapvető jelentőséggel bírnak a matematikai epidemiológiában és egy teljesen fogékony populációba érkező átlagos beteg egyed által a felgyógyulásig eltelt időtartam alatt megfertőzöttek várható számával definiálhatók. Világos, hogy ez a definíció az egyedek szintjén van megfogalmazva.

Míg az átlag-tér megközelítés a csúcsok szintjén felírt egyenletekkel vizsgálja a fertőzés terjedését, addig a páronkénti modellek a fogékony ($S - S$) és fertőző ($S - I$) élek közötti dinamikát írják le. Ez az észrevétel vezet az *alap* és *páronkénti* reprodukciós számok fogalmához. Precízebben, a következő két mennyiséget különböztetjük meg:

- (a) az *alap* reprodukciós szám az I **csúcsok** várható élettartamának és az egységnyi idő alatt újonnan fertőzött **csúcsok** számának szorzata (jelölésben \mathcal{R}_0),

- (b) a *páronkénti* reprodukciós szám az $S - I$ **élek** várható élettartamának és az egységnyi idő alatt újonnan keletkező $S - I$ **élek** számának szorzata (jelölésben \mathcal{R}_0^p).

Az \mathcal{R}_0 és \mathcal{R}_0^p legfontosabb értékeit a 1. táblázat foglalja össze.

	\mathcal{R}_0	\mathcal{R}_0^p
Markov	$\frac{n}{N} \frac{\tau}{\gamma} [S]_0$	$\frac{n-1}{N} \frac{\tau}{\tau+\gamma} [S]_0$
Konstans	$\frac{n}{N} \tau \sigma [S]_0$	$\frac{n-1}{N} (1 - e^{-\tau\sigma}) [S]_0$
Általános	$\frac{n}{N} \tau \mathbb{E}(\mathcal{I}) [S]_0$	$\frac{n-1}{N} (1 - \mathcal{L}[f_{\mathcal{I}}](\tau)) [S]_0$

1. táblázat. Az alap és páronkénti reprodukciós számok formulája a felgyógyulási időtartam különböző eloszlásai esetén. Itt $\mathcal{L}[f_{\mathcal{I}}](\tau)$ jelöli a felgyógyulási folyamathoz tartozó $f_{\mathcal{I}}$ sűrűségfüggvény Laplace transzformáltját a τ helyen.

Az (1) egyenletekből számolható $d[I]/d[S]$ hányados integrálásával kapjuk a következő egyenlőséget:

$$\ln \left(\frac{[S]_{\infty}}{[S]_0} \right) = \mathcal{R}_0 \left(\frac{[S]_{\infty}}{[S]_0} - 1 \right).$$

A következőkben használni fogjuk az $s_{\infty} = \frac{[S]_{\infty}}{[S]_0}$ jelölést (az $1 - s_{\infty}$ arányt megbedegési aránynak/attak rátának nevezzük). A fenti formulákat használva kapjuk, hogy

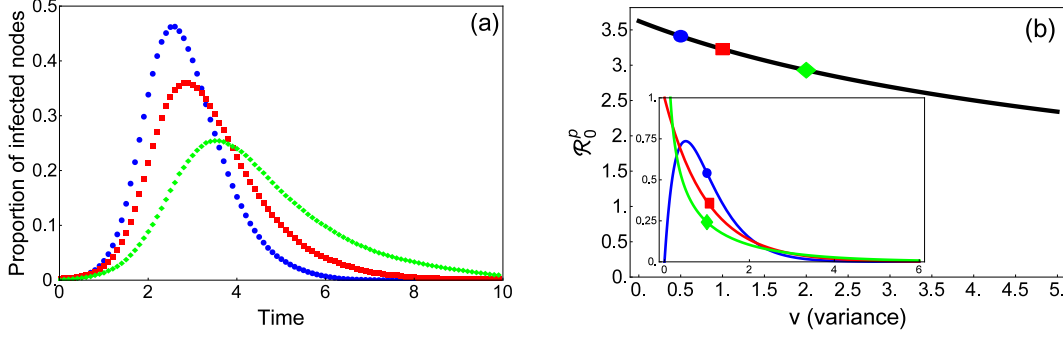
$$\ln s_{\infty} = \mathcal{R}_0 (s_{\infty} - 1). \quad (3)$$

Ezt az egyenletet *végállapot egyenletnek* nevezzük és implicit módon adja meg a járvány után megmaradt fogékony populáció arányát. Világos, hogy nagyobb reprodukciós számhoz kisebb s_{∞} (így nagyobb attak ráta) tartozik. A (2) rendszer esetén sokkal több számolással kapjuk az alábbi összefüggést (ezt az általános esetre adott bizonyítás is mutatja):

$$\frac{s_{\infty}^{\frac{1}{n}} - 1}{\frac{1}{n-1}} = \mathcal{R}_0^p \left(s_{\infty}^{\frac{n-1}{n}} - 1 \right). \quad (4)$$

Az eloszlás hatása a járványterjedésre

Vegyük észre, hogy míg \mathcal{R}_0 csak a várható értéktől függ (lásd 1. táblázat, 'Általános' eset), az \mathcal{R}_0^p páronkénti reprodukciós szám meghatározásához a teljes sűrűségfüggvényt felhasználjuk, vagyis a fertőzési periódus átlagos hossza nem határozza meg egyértelműen \mathcal{R}_0^p értékét. Emiatt egy járvány esetén arra kell törekednünk, hogy az eloszlás alakját minél pontosabban meghatározzuk. A következőkben néhány konkrét esetet vizsgálunk.



1. ábra. (a) Az explicit sztochasztikus szimulációk átlagolásából kapott járványgörbék nem-Markov esetben, ahol a fertőzési ráta $\tau = 0.3$ és a fogékonyak száma kezdetben $[S]_0 = 999$ egy homogén $N = 1000$ csúcsú hálózaton $n = 15$ csúcsonkénti fokszámmal. A körök/négyzetek/rombuszok rendre az $(a, b) = (2, 0.5)/(1, 1)/(0.5, 2)$ paraméterű gamma eloszlású felgyógyulási időtartamhoz tartoznak. (b) A folytonos vonal az \mathcal{R}_0^p reprodukciós számot ábrázolja, mint a v variancia függvénye rögzített $m = 1$ átlagra és a körök/négyzetek/rombuszok az (a) ábrán látható eseteket reprezentálják. A belső ábra az előző esetekhez tartozó sűrűségfüggvényeket mutatja.

A gamma eloszlás az epidemiológiában egyik leggyakrabban használt eloszlástípus, amelyet empirikusan megfigyelt látens és fertőzési periódus közelítésére is alkalmaznak. Determinisztikus esetben például többfázisú megbetegedést leíró közönséges differenciálegyenletekkel jól modellezhető olyan járvány, ahol a felgyógyulásig eltelt időtartam gamma eloszlással közelíthető. Ha az \mathcal{I} fertőzési periódust a és b paraméterű gamma eloszlásúnak feltételezzük, (vagyis $\mathcal{I} \sim \text{Gamma}(a, b)$), akkor igazolható a következő állítás:

4.1.1. Állítás. *Tegyük fel, hogy $\mathcal{I}_1 \sim \text{Gamma}(a_1, b_1)$ és $\mathcal{I}_2 \sim \text{Gamma}(a_2, b_2)$ véletlen változók úgy, hogy $\mathbb{E}(\mathcal{I}_1) = \mathbb{E}(\mathcal{I}_2)$ és $\text{Var}(\mathcal{I}_1) \leq \text{Var}(\mathcal{I}_2)$. Ekkor ha \mathcal{I}_1 és \mathcal{I}_2 a felgyógyulási időtartamokat reprezentálja, akkor a reprodukciós számokra az $\mathcal{R}_{0, \mathcal{I}_1}^p \geq \mathcal{R}_{0, \mathcal{I}_2}^p$ reláció teljesül (azaz adott várható értékű gamma eloszlású változók esetén nagyobb variancia kisebb páronkénti reprodukciós számot eredményez).*

A reprodukciós szám varianciabeli monotonitását az 1(b) ábrán szemléltetjük. Adott átlag és különböző variancia esetén, az átlagolással kapott járványgörbék is különböznek egymástól (lásd 1(a) ábra).

Az egyenletes eloszlás az egyik legalapvetőbb eloszlásfajta, egyszerűsége lehetőséget ad a reprodukciós szám és a betegség dinamikája közötti kapcsolatot leíró analitikus eredmények levezetésére. Egyenletes eloszlású inkubációs és fertőzési periódust alkalmaztak például madárinfluenza modellezésénél. Jelölje $\text{Uniform}(a, b)$ az $[a, b]$ intervallumon egyenletes eloszlás családot, ahol $a \geq 0, b > a$. A következő állítás az előbb látott monotonitási tulajdonságot fogalmazza meg egyenletes eloszlás

esetén:

4.2.1. Állítás. *Tegyük fel, hogy $\mathcal{I}_1 \sim \text{Uniform}(a_1, b_1)$ és $\mathcal{I}_2 \sim \text{Uniform}(a_2, b_2)$ véletlen változók úgy, hogy $\mathbb{E}(\mathcal{I}_1) = \mathbb{E}(\mathcal{I}_2)$ és $\text{Var}(\mathcal{I}_1) \leq \text{Var}(\mathcal{I}_2)$. Ekkor ha \mathcal{I}_1 és \mathcal{I}_2 a felgyógyulási időtartamokat reprezentálja, akkor a reprodukciós számokra az $\mathcal{R}_{0,\mathcal{I}_1}^p \geq \mathcal{R}_{0,\mathcal{I}_2}^p$ reláció teljesül (azaz adott várható értékű egyenletes eloszlású változók esetén nagyobb variancia kisebb páronkénti reprodukciós számot eredményez).*

Általánosabban, tekintsük az \mathcal{I} véletlen változót, amely a felgyógyulási időtartamot írja le $f_{\mathcal{I}}(t)$ sűrűségfüggvénnyel, $F_{\mathcal{I}}(t) = \int_0^t f_{\mathcal{I}}(s)ds$ eloszlásfüggvénnyel és az ehhez tartozó $F_{\mathcal{I}}(t) = \int_0^t f_{\mathcal{I}}(s)ds$ területfüggvénnyel. A következő tétel elégséges feltételt ad a páronkénti reprodukciós szám varianciabeli monotonitására.

4.4.1. Tétel. *Tekintsük az \mathcal{I}_1 és \mathcal{I}_2 véletlen változókat úgy, hogy*

$$\mathbb{E}(\mathcal{I}_1) = \mathbb{E}(\mathcal{I}_2) < \infty, \quad (5)$$

és

$$\text{Var}(\mathcal{I}_1) < \text{Var}(\mathcal{I}_2) < \infty. \quad (6)$$

Tegyük fel, hogy

$$\lim_{t \rightarrow \infty} t^3 f_{\mathcal{I}}(t) = 0 \quad (7)$$

és minden $t > 0$ -ra,

$$\mathcal{F}_{\mathcal{I}_1}(t) \neq \mathcal{F}_{\mathcal{I}_2}(t). \quad (8)$$

teljesül. Ha \mathcal{I}_1 és \mathcal{I}_2 reprezentálják a felgyógyulási időtartamot, akkor a páronkénti reprodukciós számokra az $\mathcal{R}_{0,\mathcal{I}_1}^p > \mathcal{R}_{0,\mathcal{I}_2}^p$ teljesül.

Modellek konstans felgyógyulási időtartam esetén

Tekintsük a nem-Markov járványterjedési folyamatok speciális esetét, amikor a felgyógyulási időtartamot konstans σ -nak vesszük. Ha a fertőzési folyamatot Markovnak feltételezzük, akkor az $[\dot{S}](t)$ -re és az $[\dot{S}S](t)$ -re felírt egyenletek éppen a (2) megfelelő egyenlőségeit kapjuk. Ebben a részben feltételezzük, hogy kezdetben 'frissen fertőzött' egyedek érkeznek a populációba, vagyis $0 \leq t < \sigma$ időintervallumon nem történik felgyógyulás, így az $[I](t)$ és $[SI](t)$ változását leíró egyenletek különbözni fognak $0 \leq t < \sigma$ és $t > \sigma$ esetén. Némi számolás után a következő modellt

vezethetjük le:

$$[\dot{S}](t) = -\tau[SI](t), \quad (9a)$$

$$[\dot{I}](t) = \tau[SI](t), \quad (9b)$$

$$[\dot{SS}](t) = -2\tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)}, \quad (9c)$$

$$[\dot{SI}](t) = \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)} - \tau[SI](t) - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)[SI](t)}{[S](t)}, \quad (9d)$$

ha $0 \leq t < \sigma$ és

$$[\dot{S}](t) = -\tau[SI](t), \quad (10a)$$

$$[\dot{I}](t) = \tau[SI](t) - \tau[SI](t - \sigma) \quad (10b)$$

$$[\dot{SS}](t) = -2\tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)}, \quad (10c)$$

$$\begin{aligned} [\dot{SI}](t) = & \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)} - \tau[SI](t) - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)[SI](t)}{[S](t)} \\ & - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t-\sigma)[SI](t-\sigma)}{[S](t-\sigma)} e^{-\int_{t-\sigma}^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](u)}{[S](u)} + \tau du}, \end{aligned} \quad (10d)$$

ha $t > \sigma$ teljesül. A (9) egy közönséges differenciálegyenlet-rendszer, amelynek egyértelmű megoldása létezik, ha megadjuk az $[S]_0, [I]_0, [SS]_0$ és $[SI]_0$ kezdeti értékeket $t = 0$ -ban. Jelölje (9) megoldását a $[0, \sigma]$ intervallumon

$$X^*(t) = ([S]^*(t), [I]^*(t), [SS]^*(t), [SI]^*(t)).$$

Ha $t = \sigma$, a kezdeti fertőzöttek 'impulzusszerűen' felgyógyulnak, egy elsőrendű szakadás jelenik meg és a $t > \sigma$ -ra vett megoldás kezdeti értéke

$$\widetilde{X} = ([S]^*(\sigma), [I]^*(\sigma) - [I]_0, [SS]^*(\sigma), [SI]^*(\sigma) - [SI]_0).$$

A konstans felgyógyulási időtartamra felírható átlag-tér modell a következő alakú

$$[\dot{S}](t) = -\tau \frac{n}{N} [S](t)[I](t), \quad (11a)$$

$$[\dot{I}](t) = \tau \frac{n}{N} [S](t)[I](t), \quad (11b)$$

ha $0 \leq t < \sigma$ és

$$[\dot{S}](t) = -\tau \frac{n}{N} [S](t)[I](t), \quad (12a)$$

$$[\dot{I}](t) = \tau \frac{n}{N} [S](t)[I](t) - \tau \frac{n}{N} [S](t - \sigma)[I](t - \sigma), \quad (12b)$$

ha $t > \sigma$ teljesül. Itt $X_m^*(t) = ([S]^*(t), [I]^*(t))$ jelöli a (11) egyenletrendszer megoldását $t \in [0, \sigma]$ intervallumon $[S]_0, [I]_0$ kezdeti értékek esetén és a (12) egyenlethez szükséges kezdeti függvény $X_m^*(t)$, ha $0 \leq t < \sigma$ és $([S]^*(\sigma), [I]^*(\sigma) - [I]_0)$, ha $t = \sigma$.

A (9)-(10) rendszerhez felírt első integrál segítségével csökkenthetjük a modell dimenzióját.

5.2.1. Állítás. *Az $U(t) = \frac{[SS](t)}{[S]^{2\frac{n-1}{n}}(t)}$ függvény a (9)-(10) modellben első integrál.*

Ezen invariáns segítségével a következő összefüggést írhatjuk fel:

$$[SS](t) = \frac{n}{N} [S]_0^{\frac{2}{n}} [S]^{2\frac{n-1}{n}}(t). \quad (13)$$

Alkalmazva a (13) formulát, az alábbi kétdimenziós rendszert kapjuk:

$$\begin{aligned} [\dot{S}](t) &= -\tau [SI](t), \\ [\dot{SI}](t) &= \tau \frac{n-1}{N} [S]_0^{\frac{2}{n}} [S]^{\frac{n-2}{n}}(t) [SI](t) - \tau [SI](t) - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)}{[S](t)} [SI](t) \\ &\quad - \tau \frac{n-1}{N} [S]_0^{\frac{2}{n}} [S]^{\frac{n-2}{n}}(t - \sigma) [SI](t - \sigma) e^{-\int_{t-\sigma}^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](u)}{[S](u)} + \tau du}. \end{aligned} \quad (14)$$

A (9)-(10) rendszer biológiailag interpretálható megoldásait tekintjük. A következő állítás azt mutatja, hogy a megoldások nemnegatívak maradnak, ha a kezdeti értékek nemnegatívak.

5.2.2. Állítás. *Ha a (9) és (11) egyenletekhez definiált $[S]_0, [SS]_0, [I]_0$ és $[SI]_0$ kezdeti értékek nemnegatívak, akkor $[S](t) \geq 0$, $[SS](t) \geq 0$, $[I](t) \geq 0$ és $[SI](t) \geq 0$ teljesül $t \geq 0$ -ra a (11)-(12) átlag-tér és a (9)-(10) páronkénti modellekre.*

Ahhoz, hogy megértsük a reprodukciós számok és a járványkitörés közötti kapcsolatot, a következő definíciót használjuk:

1. Definíció. *Egy járványterjedési modellben, ahol a demográfiai változásokat elhanyagoljuk, nem tör ki járvány ha a teljesen fogékony populációt feltételező egyensúlyi helyzet (lokálisan) aszimptotikusan stabil és van kitörés ha ez az egyensúly instabil.*

Ezt a koncepciót használva a következő tételt fogalmazhatjuk meg:

5.2.1. Tétel. *A (11)-(12) modellben akkor és csak akkor van járványkitörés, ha $\mathcal{R}_0 > 1$, ahol az alap reprodukciós szám $\mathcal{R}_0 = \tau \frac{n}{N} [S]_0 \sigma$.*

A (9)-(10) páronkénti modell esetén hasonló számolás vezet a következő tételhez:

5.2.2. Tétel. *A (9)-(10) modellben akkor és csak akkor van járványkitörés, ha $\mathcal{R}_0^p > 1$, ahol a páronkénti reprodukciós szám $\mathcal{R}_0 = \frac{n-1}{N} [S]_0 (1 - e^{-\tau \sigma})$.*

A legfontosabb eredményeink a végállapot egyenletekre vonatkozó tételek.

5.2.3. Tétel. *A (11)-(12) átlag-tér modellhez tartozó végállapot egyenlet*

$$\ln(s_\infty) = \mathcal{R}_0(s_\infty - 1), \quad (15)$$

ahol az alap reprodukciós szám $\mathcal{R}_0 = \tau \frac{n}{N} [S]_0 \sigma$.

5.2.4. Tétel. *A (9)-(10) páronkénti modellhez tartozó végállapot egyenlet*

$$\frac{s_\infty^{\frac{1}{n}} - 1}{\frac{1}{n-1}} = \mathcal{R}_0^p \left(s_\infty^{\frac{n-1}{n}} - 1 \right), \quad (16)$$

ahol a páronkénti reprodukciós szám $\mathcal{R}_0^p = \frac{n-1}{N} [S]_0 (1 - e^{-\tau\sigma})$.

Tetszőleges eloszlású felgyógyulási időtartam

A következőkben tetszőleges eloszlású felgyógyulási időtartamot tekintünk és felírjuk az átlag-tér és páronkénti modelleket. Jelölje $i(t, a)$ az a ideje fertőzött csúcsok sűrűségét a t időpontban. Ekkor $[I](t) = \int_0^\infty i(t, a) da$. Hasonlóan, $Si(t, a)$ és $ISi(t, a)$ jelöli az $S - i$ élek és $I - S - i$ hármasok sűrűségét, ahol az i fertőzött csúcs a időt töltött a betegségben a t időpontban. Így $[SI](t) = \int_0^\infty Si(t, a) da$ és $[ISI](t) = \int_0^\infty ISi(t, a) da$ teljesül. Tegyük fel, hogy az $S - I$ él mentén történő fertőzés rátája $\tau > 0$ és a felgyógyulási folyamat nem-Markov $F_I(a)$ eloszlásfüggvénnyel és $f_I(a)$ sűrűségfüggvénnyel. A következőkben használni fogjuk az $\xi_I(a) = 1 - F_I(a)$ túlélési függvényt és $h_I(a) = -\frac{\xi_I'(a)}{\xi_I(a)} = \frac{f_I(a)}{\xi_I(a)}$ hazard függvényt. Ezekkel a jelölésekkel az alábbi modell írható fel:

$$[\dot{S}](t) = -\tau[SI](t), \quad (17a)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) i(t, a) = -h_I(a)i(t, a), \quad (17b)$$

$$[\dot{S}S](t) = -2\tau[SSI](t), \quad (17c)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) Si(t, a) = -\tau ISi(t, a) - (\tau + h_I(a))Si(t, a), \quad (17d)$$

az alábbi peremérték-feltételekkel

$$i(t, 0) = \tau[SI](t), \quad (18a)$$

$$Si(t, 0) = \tau[SSI](t), \quad (18b)$$

és kezdeti feltételekkel

$$[S](0) = [S]_0, [SS](0) = [SS]_0, i(0, a) = \varphi(a), \quad (19a)$$

$$Si(0, a) = \chi(a) \approx \frac{n}{N}[S]_0 i(0, a) = \frac{n}{N}[S]_0 \varphi(a). \quad (19b)$$

Feltesszük, hogy $\lim_{a \rightarrow \infty} \varphi(a) = 0$ (ami biológiailag is értelmes feltevés). A magasabb rendű momentum közelítésére az alábbi formulát alkalmazzuk:

$$[XYZ] = \frac{n-1}{n} \frac{[XY][YZ]}{[Y]}. \quad (20)$$

így $ISi(t, a)$ esetén az

$$ISi(t, a) = \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)Si(t, a)}{[S](t)}. \quad (21)$$

összefüggést kapjuk. Ahhoz, hogy az $[S]$, $[SS]$, $[I]$ és $[SI]$ változókra írjunk fel egy modellt, további számolásokra van szükség, amelyek a következő integro-differenciál-egyenletet adják:

$$[\dot{S}](t) = -\tau[SI](t) \quad (22a)$$

$$[\dot{S}S](t) = -2\tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)} \quad (22b)$$

$$[\dot{I}](t) = \tau[SI](t) - \int_0^t \tau[SI](t-a)f_{\mathcal{I}}(a)da - \int_t^\infty \varphi(a-t) \frac{f_{\mathcal{I}}(a)}{\xi_{\mathcal{I}}(a-t)} da \quad (22c)$$

$$\begin{aligned} [\dot{S}I](t) &= \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)} - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)}{[S](t)} [SI](t) - \tau[SI](t) \\ &\quad - \int_0^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t-a)[SI](t-a)}{[S](t-a)} e^{-\int_{t-a}^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](s)}{[S](s)} + \tau ds} f_{\mathcal{I}}(a) da \\ &\quad - \int_t^\infty \frac{n}{N} [S]_0 \varphi(a-t) e^{-\int_0^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](s)}{[S](s)} + \tau ds} \frac{f_{\mathcal{I}}(a)}{\xi_{\mathcal{I}}(a-t)} da. \end{aligned} \quad (22d)$$

A (22) egyenletből az

$$[XY](t) = \frac{n}{N} [X](t)[Y](t), \quad (23)$$

lezárási formula segítségével az alábbi átlag-tér modellt kapjuk:

$$[\dot{S}](t) = -\tau \frac{n}{N} [S](t)[I](t) \quad (24a)$$

$$\begin{aligned} [\dot{I}](t) &= \tau \frac{n}{N} [S](t)[I](t) - \int_0^t \tau \frac{n}{N} [S](t-a)[I](t-a)f_{\mathcal{I}}(a)da \\ &\quad - \int_t^\infty \varphi(a-t) \frac{f_{\mathcal{I}}(a)}{\xi_{\mathcal{I}}(a-t)} da. \end{aligned} \quad (24b)$$

Világos, hogy az 5.2.1. állítás a (22) páronkénti rendszerre is teljesül, így a következő kétdimenziós rendszert kapjuk:

$$\begin{aligned}
[\dot{S}](t) &= -\tau[SI](t), \\
[\dot{SI}](t) &= \tau \frac{n-1}{N} [S]_0^{\frac{2}{n}} [S]^{\frac{n-2}{n}}(t) [SI](t) - \tau [SI](t) - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)}{[S](t)} [SI](t) \\
&\quad - \int_0^t \tau \frac{n-1}{N} [S]_0^{\frac{2}{n}} [S]^{\frac{n-2}{n}}(t-a) [SI](t-a) e^{-\int_{t-a}^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](s)}{[S](s)} + \tau ds} f_{\mathcal{I}}(a) da \\
&\quad - \int_t^{\infty} \frac{n}{N} [S]_0 \varphi(a-t) e^{-\int_0^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](s)}{[S](s)} + \tau ds} \frac{f_{\mathcal{I}}(a)}{\xi_{\mathcal{I}}(a-t)} da. \tag{25}
\end{aligned}$$

A következő állítása szerint nemnegatív kezdeti feltételek esetén a megoldások is nemnegatívak lesznek.

6.2.1. Állítás. *Ha $[S]_0, [SI]_0$ kezdeti értékek nemnegatívak és $\varphi(a) \geq 0$, ha $a \geq 0$, akkor $[S](t) \geq 0$, $[SI](t) \geq 0$, $[I](t) \geq 0$ and $[SI](t) \geq 0$ teljesül $t \geq 0$ esetén.*

Igazolható, hogy a (15) és (16) formulák tetszőleges eloszlású felgyógyulási időtartam esetén is teljesülnek.

6.2.1. Tétel. *A (24) átlag-tér modellhez tartozó végállapot-egyenlet*

$$\ln(s_{\infty}) = \mathcal{R}_0 (s_{\infty} - 1), \tag{26}$$

ahol az alap reprodukciós szám $\mathcal{R}_0 = \frac{n}{N} \tau [S]_0 \mathbb{E}(\mathcal{I})$.

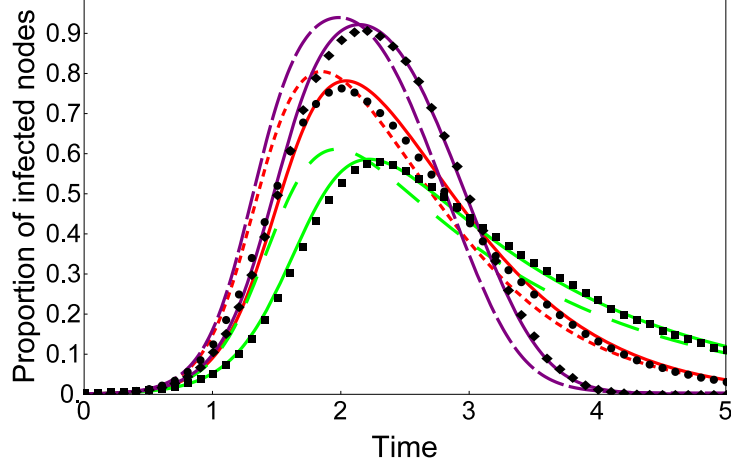
6.2.2. Tétel. *A (22) páronkénti modellhez tartozó végállapot-egyenlet*

$$\frac{s_{\infty}^{\frac{1}{n}} - 1}{\frac{1}{n-1}} = \mathcal{R}_0^p \left(s_{\infty}^{\frac{n-1}{n}} - 1 \right),$$

ahol a páronkénti reprodukciós szám $\mathcal{R}_0^p = \frac{n-1}{N} (1 - \mathcal{L}[f_{\mathcal{I}}](\tau)) [S]_0$.

A (22) és (24) integro-differenciálegyenletek numerikus megoldásához egy kollokációs módszeren alapuló algoritmus implementáltunk, ehhez az [3]-ben leírt sémákat vettük alapul. A 2. ábrán 100 homogén hálózaton vett sztochasztikus szimuláció átlagát hasonlítjuk össze a (24) átlag-tér és (22) páronkénti modellek numerikus megoldásával.

Ha feltesszük, hogy kezdetben „frissen fertőzött” egyedek érkeznek a populációba, $\mathcal{I} \sim \text{Exp}(\gamma)$ (vagyis exponenciális eloszlású \mathcal{I} fertőzési periódus) esetén megkapjuk az (1) és (2) modelleket kapjuk. Ha a felgyógyulási időtartam konstans, a (11)-(12) és (9)-(10) rendszereket kapjuk vissza. A [13]-ben található többfázisú modell gamma



2. ábra. Sztochasztikus és numerikus szimulációk különböző eloszlású felgyógyulási időtartamok esetén $N = 1000$ csúcsú homogén hálózatot és $\tau = 0.35$ fertőzési rátát feltételezve. A négyzetek, körök és rombuszok 100 szimuláció átlagát mutatja $\langle k \rangle = 15$ egyenletes fokszámeloszlású véletlen hálózatokon, rendre $\lambda = \frac{2}{3}$ paraméterű exponenciális eloszlásra (átlag = $\frac{3}{2}$, variancia = $\frac{9}{4}$), $\alpha = 3$ és $\beta = 2$ paraméterű gamma eloszlásra (átlag = $\frac{3}{2}$, variancia = $\frac{3}{4}$) és $[a, b] = [1, 2]$ intervallumon vett egyenletes eloszlásra (átlag = $\frac{3}{2}$, variancia = $\frac{1}{12}$). A (24) átlag-tér és (22) páronkénti modellek numerikus megoldását rendre szaggatott és folytonos vonal jelzi.

eloszlás alkalmazása esetén vezethető le. Ha $\mathcal{I} \sim \text{Uniform}(A, B)$, akkor a következő egyenletek írhatók fel:

$$[\dot{I}](t) = \tau[SI](t) - \int_{\max(0, t-B)}^{\max(0, t-A)} \frac{\tau[SI](u)}{B-A} du - \frac{[I]_0}{B-A} \iota_{[A, B]}(t),$$

ahol $\iota_{[A, B]}(t)$ az $[A, B]$ intervallumon vett indikátorfüggvény. Hasonlóan kapjuk az $S - I$ élekre felírt egyenletet:

$$\begin{aligned} [\dot{S}I](t) &= \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SS](t)[SI](t)}{[S](t)} - \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](t)}{[S](t)} [SI](t) - \tau[SI](t) \\ &\quad - \int_{\max(0, t-B)}^{\max(0, t-A)} \frac{\tau}{B-A} \frac{n-1}{n} \frac{[SS](u)[SI](u)}{[S](u)} e^{-\int_u^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](s)}{[S](s)} + \tau ds} du \\ &\quad - \frac{n}{N} [S]_0 e^{-\int_0^t \tau \frac{n-1}{n} \frac{[SI](s)}{[S](s)} + \tau ds} \frac{[I]_0}{B-A} \iota_{[A, B]}(t). \end{aligned}$$

Látjuk, hogy $t > B$ esetén az egyenletek késleltetett differenciálegyenletek.

Irodalomjegyzék

- [1] Barabási, A.L. and Albert, R., 1999. Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439), pp.509-512.
- [2] Boguñá, M., Lafuerza, L.F., Toral, R. and Serrano, M.Á., 2014. Simulating non-Markovian stochastic processes. *Physical Review E*, 90(4), p.042108.

- [3] Brunner, H., 2004. Collocation methods for Volterra integral and related functional differential equations (Vol. 15). *Cambridge University Press*.
- [4] Burton, T.A., 2005. *Volterra integral and differential equations* (Vol. 202). Elsevier.
- [5] Cooper, F., 2013. Non-Markovian network epidemics (*MA Thesis*, 2013. www.dtc.ox.ac.uk/people/13/cooperf/files/MA469ThesisFergusCooper.pdf).
- [6] Smith, H., 2010. *An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences* (Vol. 57). Springer Science & Business Media.
- [7] Keeling, M.J. and Eames, K.T., 2005. Networks and epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, 2(4), pp.295-307.
- [8] Kiss, I.Z., Röst, G. and Vizi, Z., 2015. Generalization of pairwise models to non-Markovian epidemics on networks. *Physical review letters*, 115(7), p.078701.
- [9] Newman, M.E., 2002. Spread of epidemic disease on networks. *Physical review E*, 66(1), p.016128.
- [10] Röst, G., Vizi, Z. and Kiss, I.Z., 2015. Impact of non-Markovian recovery on network epidemics. In *Biomat 2015: Proceedings of the International Symposium on Mathematical and Computational Biology*.
- [11] Röst, G., Vizi, Z. and Kiss, I.Z., 2016. Pairwise approximation for SIR type network epidemics with non-Markovian recovery. *arXiv preprint arXiv:1605.02933*. Vancouver
- [12] Sharkey, K.J., 2008. Deterministic epidemiological models at the individual level. *Journal of Mathematical Biology*, 57(3), pp.311-331.
- [13] Sherborne, N., Blyuss, K.B. and Kiss, I.Z., 2015. Dynamics of multi-stage infections on networks. *Bulletin of mathematical biology*, 77(10), pp.1909-1933.
- [14] Simon, P.L., Taylor, M. and Kiss, I.Z., 2011. Exact epidemic models on graphs using graph-automorphism driven lumping. *Journal of mathematical biology*, 62(4), pp.479-508.
- [15] M. Taylor, P. L. Simon, D. M. Green, T. House, and I. Z. Kiss. From Markovian to pairwise epidemic models and the performance of moment closure approximations. *J. Math. Biol.*, 64:1021-1042, 2012.

- [16] Wilkinson, R.R. and Sharkey, K.J., 2014. Message passing and moment closure for susceptible-infected-recovered epidemics on finite networks. *Physical Review E*, 89(2), p.022808.
- [17] Wilkinson, R.R., Ball, F.G. and Sharkey, K.J., 2016. The relationships between message passing, pairwise, Kermack-McKendrick and stochastic SIR epidemic models. *arXiv preprint arXiv:1605.03555*.