Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar

DIFFERENCIÁLEGYENLETEK A MODELLEZÉSBEN

Pribeli Dóra

Matematika BSc

Szakdolgozat

Témavezető:

Valkó Éva

Tanársegéd

Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék

Budapest, 2018.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Valkó Évának, hogy ötleteivel, szakértelmével és precizitásával hozzájárult szakdolgozatom elkészültéhez. Nagyon szépen köszönöm, hogy mindig örömmel és lelkesedéssel fogadott, nagyszerű volt a témavezetése alatt dolgozni.

Köszönettel tartozom Simon Péternek és Faragó Istvánnak, hogy kiváló előadásaikkal felkeltették érdeklődésemet a téma iránt.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés **1**

1.1. A HIV vírus ismertetése 2

1.2. A TBC baktérium ismertetése 7

2. A HIV modell **11**

2.1. A modell felépítése 11

2.2. Az egyensúlyi helyzetek kiszámítása 14

2.3. Az elemi reprodukciós szám 16

2.3.1. A reprodukciós szám a HIV modellben 17

2.4. Az egyensúlyi helyzetek globális stabilitásának vizsgálata 18

2.4.1. A betegségmentes egyensúlyi helyzet stabilitása 18

2.4.2. Az endemikus egyensúlyi helyzet stabilitása 20

3. A TBC modell **21**

3.1. A modell felépítése 21

3.2. Az egyensúlyi helyzetek kiszámítása 23

3.3. Az elemi reprodukciós szám a TBC modellben 25

3.4. Az egyensúlyi helyzetek globális stabilitásának vizsgálata 27

3.4.1. A betegségmentes egyensúlyi helyzet stabilitása 27

3.4.2. Az endemikus egyensúlyi helyzet stabilitása 28

4. Modellvizsgálat numerikus szimulációval **29**

5. Összefoglalás **36**

Irodalomjegyzék **36**

Függelék **39**

1. fejezet

Bevezetés

"Mathematics has beauty and romance. It's not a boring place to be, the mathematical world. It's an extraordinary place; it's worth spending time there."

Marcus du Sautoy

Szakdolgozatom témája a HIV/AIDS és a tuberkulózis járvány terjedésének modellezése differenciálegyenletek segítségével. A HIV és a TBC gyakran együtt van jelen a fertőzöttekben, mivel a HIV által legyengített egyének szervezetét könnyebben megtámadja a TBC baktérium. Ezt jól mutatja a WHO jelentése, mely szerint 2016-ban 1,7 millió ember halt meg TBC miatt, köztük 0,4 millió ember nem csak TBC, de HIV fertőzött is volt egyszerre [1].

Az emberiség történelmében, a nagy világjárványoktól eltekintve is, egészen a közelmúltig, a legtöbb halált a fertőző betegségek okozták. Még a nagy háborúk pusztításai sem érték el a járványok emberáldozatainak számát. Érzékeltetve a probléma nagyságát, a tudósok próbálták összehasonlítani a járványok destruktív rátáját egyéb katasztrófákkal és egészen 70 ezer évvel korábbra kellett visszamenniük, mikor egy szupervulkán tört ki és majdnem elpusztította az emberiséget. Athénban a peloponnészoszi háborúk idején egy, a jelen kor számára ismeretlen járvány tört ki. Mivel kis helyre voltak bezsúfolva az emberek, gyorsan terjedt a kórokozó óriási kárt hagyva maga után. A fertőzés Athén lakosságának 1/3-át elpusztította és még Periklész is meghalt. Jól mutatja a járványok történelem formáló erejét, hogy Athént és politikai erejét mennyire meggyengítette a veszteség. Ma, a két tárgyalt járványt illetően, a Fenntartható Fejlődési Célok között szerepel, hogy 2030-ra teljes mértékben felszámolják az AIDS és TBC járványos betegségeket.

Jelen dolgozatban először is bemutatom a két betegség jellemzőit, törté-

netét, kezelését, a járvánnyal kapcsolatos nehézségeket és érdekességeket, hogy a modell felépítése során kellő információval rendelkezzünk és felkeltsem az Olvasó érdeklődését. A második fejezetben bemutatom a HIV modell felépítését, majd kiszámolom az egyensúlyi helyzeteket és bizonyítom a betegségmentes egyensúlyi helyzet globális stabilitását Ljapunov módszerével és a La Salle elv felhasználásával. A harmadik fejezetben hasonlóan a HIV modell vizsgálatához, végigvezetem a TBC modell vizsgálatán az Olvasót. Ezt követően szimulációs eredmények bemutatásával zárom a dolgozatot.

1.1. A HIV vírus ismertetése

A humán immundeficiencia vírus, ismertebb nevén az angol Human Immundeficiency Virus kifejezésből eredő HIV, napjainkban az egyik legtöbb halálozásért felelős kórokozó. A World Health Organization (röviden WHO) 2016 év végi becslése szerint világszerte megközelítőleg 36,7 millió HIV-fertőzött él, egy év alatt 1,8 millió új fertőződés történt és 1 millióan haltak meg a vírus miatt. A fertőzöttek száma arányaiban is jelentős, a szexuálisan aktív populáció 1%-át érinti a Földön [2, 3]. A HIV elsősorban szexuális kapcsolat, fecskendőtű, szennyezett vérátömlesztés útján és anyáról gyermekre terjed terhesség, hordozás vagy szoptatás során.

A HIV célpontja az immunrendszer számára fontos fehérvérsejtek csoportja, a T-limfociták, pontosabban a segítő T-sejtek, melyeket a felületükön található CD4 protein miatt CD4+ T-sejteknek is hívnak. Ezen immunsejtek központi szerepet játszanak az immunválaszok normál működésében azáltal, hogy olyan anyagot választanak ki, mely aktivizálja a többi szükséges immunsejtet, például a fertőzéseket leküzdő antitesteket termelő B-limfocitákat, a fertőzött sejteket elpusztító, ölő T-sejteket és a makrofágokat [4].

A HIV egy retrovírus és a lentivírusok családjába tartozik, tehát lassú lefolyású. A kezdeti akut HIV fertőzéses stádiumban a fertőzés utáni 2–4 héttel láz, fejfájás, bőrkiütés jelentkezik, a vírus gyorsan szétterjed a testben és magas a vírusszint, így a fertőzés kockázata is. A vírus, amikor a szerveztbe kerül, a CD4 molekulájának és kemokinreceptorának segítségével a sejtbe jut, majd a szabaddá váló virális ribonukleinsav a reverz transzkiptáz segítségével átíródik. Ezután a vírus cDNS beépül a gazdasejt genomjába és új vírusokat termel, melyek érés után kiszabadulva további sejtek megfertőzésére képesek. A második, krónikus stádiumban, a vírusszint alacsonyan marad, a beteg HIV-hez köthető tüneteket

nem produkál, viszont továbbra is fertőző. A vírus folyamatosan pusztítja az immunsejteket és károsítja azok funkcióit, ezzel fokozatosan immunhiányossá téve a fertőzött egyéneket. Az immunfunkció szintjét tipikusan a CD4+ T-sejtek számával mérik. Az immunhiányos állapot fokozott érzékenységet okoz sokféle fertőzéssel, rákkal és egyéb betegségekkel szemben, amit az egészséges immunrendszerrel rendelkező emberek szervezete le tud győzni. Kezelés nélkül, körülbelül 10 év alatt a HIV fertőzés eléri végső stádiumát, a szerzett immunhiányos állapotot (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome, röviden AIDS), mely az immunrendszer működésének összeomlásához, opportunista fertőzések kialakulásához, idegrendszeri degenerációs folyamatokhoz és rosszindulatú daganatok kifejlődéséhez vezet. Ha még ekkor sem történik kezelés, az AIDS stádium tipikusan 3 évig tart és halállal végződik [4, 5, 6].

Az Országos Epidemiológiai Központ 2017. március 31-én kiadott információi szerint, Magyarországon 3344 HIV pozitív ember él, melyből körülbelül a fele Budapesten. Közel 400 ember halt meg AIDS betegségben Magyarországon. Ezekkel az statisztikai adatokkal Magyarországot az alacsonyan fertőzött országok közé sorolják [7].

Történeti háttér

A HIV vírus a Kongói Demokratikus Köztársaság fővárosából, Kinshasából eredeztethető. Ebből a városból származik a minta, mely szerint a vírus 95%-os valószínűséggel 1909 és 1930 között alakult ki és terjedt el Afrikában, majd globális járvánnyá vált [8].

A HIV vírus feltehetően a csimpánzokról terjedt át az emberekre oly módon, hogy az afrikai törzsekben a vadászat során megsérült egyének vérébe jutott az elejtett majom vére. A HIV vírus a SIV vírus mutáció során létrejött változata. A SIV a Simian Immunodeficiency Virus rövidítése, mely majom immundeficiencia vírust jelent és kimutatható a majmok több fajánál, viszont a fajok többségénél nem okoz AIDS jellegű tüneteket, a vírus békésen együtt él a majmokkal és nem végződik ebből az okból bekövetkező halállal. Ennek ellenére vannak fajok, ahol az emberhez hasonlóan, ugyanúgy AIDS jellegű tüneteket produkálnak a SIV-fertőzött egyedek, ezt tapasztalták például a gorilláknál. Felmerülhet a kérdés, hogy azelőtt miért nem nyert teret a vírus terjedése, azonban már erre is észszerű válasszal szolgálnak az ezt kutató tudósok: korábban a majomvadászatot folytató törzsek tagjai a világtól elzárt, szűk közösségekben éltek, mely

kedvezőtlen körülményeket jelentett a járványterjedés számára. A problémát a XX. századi gyarmatosítás jelentette, mely alapjaiban alakította át a társadalom szerkezetét és segítette a vírus terjedését. Az 1960-as évekre kiépült infrastruktúra, forgalmas útvonalak jelentős szerepet játszottak a vírus nagy távolságokra való eljutásában.

Először 1981-ben az Egyesült Államokban, San Franciscóban lettek figyelmesek egy fiatal homoszexuális férfi szokatlan, tüdőgyulladás okozta halálára, majd ezt további hasonló esetek követték világszerte, de kezdetben ezeket még nem hozták egymással kapcsolatba. Későbbi vizsgálatok alkalmával tapasztalták, hogy sok esetben ugyanaz a kórokozó volt jelen a betegek szervezetében, majd kiderítették, hogy opportunista fertőzések és a CD4+ T-sejt számának drasztikus csökkenése okozta a halálos problémát [9].

1983-ban, 2 különálló kutatócsoport, az amerikai Robert Gallo és a francia Luc Montagnier kutatócsoportja egyidőben azonosították a vírust, emiatt vita alakult ki az elsőbbségről. Végül, 2008-ban Luc Montagnier és Françoise Barré-Sinoussi kapott Nobel-díjat a vírus felfedezéséért, érdekességképp megemlítve, hogy Harald zur Hausennel megosztva, aki a méhnyakrákot okozó humán papillómavírusok felfedezéséért kapta [9].

Az ART kezelés

Az AIDS ellen nincs sem gyógymód, sem oltóanyag, azonban az antiretrovirális terápia (ART) segít erősíteni az immunrendszert és lényegesen csökkenti a HIV átadásának kockázatát. Cristiana J. Silva és Delfim F. M. Torres *A TB-HIV/AIDS coinfection model and optimal control treatment* című tanulmányukban [10] megemlítik, hogy az elmúlt évtizedekben egyaránt megfigyelték a magas és alacsony jövedelmű országokban is, hogy az ART terápiában részesülő HIV-fertőzött egyének várható élettartama hogyan alakult és akár a fertőzés nélküli populáció várható élettartamát is megközelíthetik. Ugyanakkor az ART kezelés hatása még mindig alapvetően korlátozott: nem tudja teljesen helyreállítani az egészséget, vannak mellékhatásai, a gyógyszerek drágák és nincs teljes mértékben gyógyulás.

Az antiretrovirális terápia a HIV vírus visszaszorítását veszi célba HIV gyógyszerek keverékét alkalmazva. Ahogy már említettem, a vírus a CD4+ T-sejteket támadja meg és csökkenti azok számát, ezáltal gátolva a szervezetet a fertőzések és bizonyos daganatos megbetegdések elleni küzdelemben. A HIV

gyógyszerek akadályozzák a HIV vírus multiplikációját, ezzel csökkentve a vírusszintet és lehetővé téve az immunrendszer helyreállását. Habár a HIV továbbra is jelen van az immunrendszerben, az elég erős ahhoz, hogy legyőzze a fertőzéseket. Fontos megemlíteni, hogy a terápia alatt álló fertőzött egyének alacsonyabb vírusszintje hozzájárul az átadás kockázatának csökkentéséhez is.

A kezelést minél hamarabb meg kell kezdeni, amint kiderül, hogy az egyén HIV-fertőzött. Mivel a HIV-fertőzöttek toleranciája, szervezete eltérő, így egyénre szabva kapják a gyógyszer kombinációjukat 6 gyógyszercsoportból, amik a HIV elleni küzdelem módjában és produkált mellékhatásokban térnek el. Egy kezdeti kezelés 3 HIV gyógyszerből áll, minimum 2 csoportból választva.

A kezelés is rengeteg veszéllyel jár, számos mellékhatása van és sok gyógyszerrel összeférhetetlen. Mivel a HIV képes mutálódni, gyógyszerrezisztencia is kialakulhat. Rendszertelenül szedett gyógyszer esetén a rezisztencia valószínűsége nagy [11, 12].

Politikai hatás

A történelem során számos alkalommal előfordult, hogy a közegészségügyi fejlődés a politikai vezetés és a tudományok szinergizmusán alapult. Az AIDS esetén sem történt ez máshogy, sőt, valójában az egyik legdrámaibb jelenkori példa a politika, az államvezetés és a közegészségügy egybefonódására. Rendkívüli politikai jellegét egyrészt a HIV terjedési módja körüli előítéletnek és feszélyezettségnek, másrészt az általa felszínre hozott társadalmi és gazdasági egyenlőtlenségeknek és igazságtalanságnak tulajdoníthatjuk.

A terjeszkedő AIDS járvány feltárta a politikai rendszerek gyenge pontjait mind nemzeti, mind társadalmi szinten. A politika egy negatív, visszatartó erő volt a HIV terjedésének megfékezésében, mivel a betegség sokáig nem produkál tüneteket, szűrővizsgálatok hiányában a járvány észrevétlenül terjedhetett akkor, amikor egy politikai intézkedés jelentősen csökkenthette volna annak terjedését és későbbi hatásait. Ha kezdetekben nem tagadják a betegséget és a természettudományok adta lehetőséggekkel és információkkal élnek, támogatják az antiretrovirális terápiához való hozzájutást –főként a szegény országokban– felhívásokat intéznek, hogy a vírus szexuális úton való terjedése megelőzhető és a veszélyeztetettség az injekciós droghasználók körében csökkenthető, akkor talán ma még kedvezőbb lenne a helyzet a járvány leküzdése szempontjából. Az AIDS járvány kitűnő alapot biztosított, hogy bizonyos ügyek egyenlőtlenségeit

elsimítsák, mint például a homoszexuális jogokét [13].

Az 1980-as években a HIV megelőzési politikájának kezdeti folyamatát a nyugati országokban nagyrészt a homoszexuális aktivizmus és közösségi tevékenység, néhány másik országban pedig hatékony kormányzati intézkedések generálták. Afrikában, 1987-ben Uganda volt az első, ahol közösség-alapú tevékenység működött az AIDS elleni harcban, míg például az erősen tagadó Dél-Afrikában több, mint 10 év múlva indult kampány az AIDS körüli tudományos magyarázatok terjesztésére. Jonathan Mann kulcs szerepet játszott a probléma megoldásában, ugyanis egy jogalapú globális AIDS-specifikus programot hozott létre a World Health Organization keretei között, mely napjainkban is meghatározó a programok működési elvében és azon dolgozott, hogy meggyőzze az egészségügyi minisztereket az ügy fontosságáról. Utódja, Michael Merson erőfeszítéseket tett az AIDS kampány egészségügyi szektort érintő kiszélesítésében, főként Afrikában, ahol a járvány növekvő mértékben érintette a társadalom minden rétegét.

2001-ben, az ENSZ hivatalosan is politikai ügynek nyilvánította az AIDS problémáját és globális intézkedéseket kezdeményezett, melyek egyértelműen vonatkoztak a kül- és belpolitikai kérdésekre is. Ezt követte a UNAIDS megalakulása, mely nagy szerepet játszott a ma látható HIV-fertőzött esetek számának csökkenésében [13]. Ennek ellenére, néhány vezető a HIV vírus és az AIDS kialakulása közti kapcsolatot is tagadta és szemet hunyt az AIDS társadalomra gyakorolt hatása felett. 2005-ben Dél-Afrika korábbi elnöke, Thabo Mbeki és egészségügyi minisztere, Manto Thsabalala-Msimang a HIV elleni hatékony gyógymódként javasolták a céklát és a fokhagymát. Nevetséges kijelentése miatt Tshabalala-Msimang miniszterasszony a Dr Beetroot gúnynevet kapta a nemzetközi hírekben [14]. Mivel az AIDS egy halálos betegség, a kezelés kiterjesztése és a korrekt, megalapozott információ szolgáltatás a HIV-pozitív emberek felé nagyobb felelősséggel jár, mint sokan gondolnák.

Említésre méltó, hogy Barack Obamán 2006-ban, Kenyába látogatása során nyilvánosan HIV tesztet végeztek, mely fontos momentum volt a vírus által leginkább érintett Szubszaharai Afrikának. A politikai erők időről-időre változnak, így folyamatosan szükség van a revitalizálásra, fenntartásra, támogatásra és fejlesztésre, hogy még eredményesebb legyen az AIDS elleni küzdelem és minimalizálják a járvány okozta halálok számát [15].

A média szerepe az AIDS elleni harcban

1991-ben Freddie Mercury, a Queen énekesének AIDS általi halála a világ megdöbbenését váltotta ki. Hátrahagyta, hogy az újonnan megjelenő Bohemian Rhapsody/These Are the Days of Our Lives lemez teljes bevételét adományozzák az AIDS leküzdésére. 974 ezer font gyűlt össze [16]. 1992-ben, a Wembley Stadionban rendezték meg a Freddie Mercury emlékkoncertet, melynek bevételét szintén AIDS kutatásra fordították. Ezen a koncerten számos kutatást támogató híresség fellépett, köztük David Bowie, Elton John, Liza Minnelli, George Michael, Seal, a Metallica és a Guns N' Roses. Később a Queen együttes tagjai, Brian May, Roger Taylor és a menedzser Jim Beach, Freddie Mercury emlékére megalapították a Mercury Phoenix Trust alapítványt, mely az utóbbi években 16 millió dollárt gyűjtött és 700 projektet indított a HIV/AIDS elleni globális harcban. Az alapítvány véleménye szerint mindenkinek jár a segítség és az információ, oktató és figyelemfelhívó programokat szerveznek, főként a fejlődő országok fiataljai számára, ahol a járvány hatalmas probléma. 18 millió gyermek vesztette el egy vagy mindkét szülőjét az AIDS miatt. 2010 óta évente megszervezik a *Légy Freddie egy napra!* eseményt (hivatalosan *Freddie For A Day*), melynek fő céljai az információ szolgáltatás, a figyelemfelhívó programok szervezése és az adománygyűjtés [17].

1.2. A TBC baktérium ismertetése

A tuberkulózis (TBC) a Mycobacterium tuberculosis kórokozó által indukált betegség. A baktérium elsősorban a felnőttek tüdejét támadja meg, de vér útján továbbterjedhet más szervekre, mint például az agyra és a vesére. A WHO adatai szerint világszerte a 10 leggyakoribb halálok egyike. 2016-ban 10,4 millió új fertőződés történt és 1,7 millió ember halt meg, azonban 2000 és 2016 között körülbelül 53 millió ember életét sikerült megmenteni TBC diagnosztizálásával és kezelésével [1]. Jellemző tünetei a 2 hétnél tovább tartó erőteljes köhögés, véres köpet, láz, éjszakai izzadás, súlyvesztés és az étvágytalanság.

A betegség leggyakrabban az aktív tuberkulózis fertőzött egyének tüsszentésével és köhögésével, cseppfertőzés útján terjed. Cseppfertőzésen túl viszont előfordulhat, hogy a beteg köpetével fertőzött porszemcsék, étel, ruházat vagy egyéb tárgyak felelősek az újabb fertőzött egyén keletkezéséért. A kórokozó kicsi, aerob és a többi baktériumhoz képest igen lassan osztódik. Hosszabb időn

át képes száraz környezetben is életben maradni és ellenáll a gyengébb fertőtlenítőszereknek. A fertőzés átvitelének valószínűségét befolyásolja, hogy milyen hosszú időn át van kapcsolatban az egészséges és a fertőzött egyén, a fertőzött egyén köpetében található életképes baktériumok száma, köhögésének megléte vagy hiánya, a szellőzés, a páratartalom és a kórokozó virulenciája [18].

A TBC fertőzöttek nem feltétlenül mutatnak tüneteket. Ez a stádium az úgynevezett látens TBC időszak, amikor a baktérium jelen van a szervezetben, azonban az immunrendszer képes ellene küzdeni és az érintett egyének nem fertőzőek. Körülbelül a látens fertőzöttek 5–10%-a válik aktív TBC fertőzötté életében és ekkor már fertőzőképessé válnak. Ez történhet hamar, vagy akár fertőzést követően évekkel később is a szervezet védekezőképességétől függően [19]. A HIV fertőzöttek szervezete fogékonyabb a baktériummal való fertőződésre és az immunhiányos állapottal rendelkező egyénekben a friss tuberkulózis fertőzés gyors lefolyású tuberkulózist okoz. Ennek pontos oka máig tisztázatlan, viszont az bizonyos, hogy a HIV-vírus kárt tesz a T-sejtekben, ami érzékenyebbé teszi a szervezetet a tuberkulózis fertőzés iránt és a Mycobacterium tuberculosis által kiváltott citokin válasz serkenti a HIV-szaporodását [18].

A tuberkulózis terjedésében jelentős szerepet játszanak a gazdasági és szociális tényezők, mint például a hajléktalanság, az alultápláltság, az alkoholizmus és az intravénás kábítószer fogyasztás. Komoly fenyegetést jelent a XX. század végén megjelent rezisztens és multidrog rezisztens tuberkulózis terjedése is.

Történeti háttér

A feltételezések szerint több, mint 150 millió évvel azelőttről eredeztethető a Mycobacterium faj. Kr.e. 2400 körüli egyiptomi múmiákon is megfigyelhetők a tuberkulózisra jellemző deformitások. Már a korai egyiptomi művészetben is ábrázolták a Pott-szindróma jellemzőit, ami egy TBC által előidézett csigolyatesteket érintő megbetegedés. Az első, TBC-t leíró írásos dokumentumokat Indiában és Kínában találták, melyek körülbelül időszámításunk előtt 1200 és 200 között keletkeztek [20].

A bibliai Ótestamentumban a Leviták könyvében (26:16) és a Második Törvénykönyvben (28:22) nagy valószínűséggel a tuberkulózist emlegetik, mindkét részben megjelenik az ókori héber "schachepheth" szó, mely változata a mai héber nyelvben is jelen van (schachefet) és tuberkulózist jelent. Ez utal az izraeli-

ták fertőzésnek való kitettségére egyiptomi tartózkodásuk alatt [21]. Ugyanebben az időben már a perui múmiák is mutatnak Pott-szindrómára jellemző deformitásokat, mely feltételezni engedi, hogy a betegség az amerikai kontinensen is jelen volt, még az európai hódítók érkezése előtt. Az ókori Görögországban Hippokratész egy halálos betegségről írt, mely fiatal felnőtteket támad a tuberkulózisra jellemző tüdőkárosodást hagyva maga után. Ez nagy valószínűséggel a tuberkulózis volt és akkoriban "phtisis"-nek hívták. Több forrásban megjelent hasonló betegség leírása az ókori Rómában, köztük Marcus Aurelius orvosának, Clarissimus Galen feljegyzésében, melyben a római uralkodó esetét jellemezte, lázzal, izzadással, köhögéssel és véres köpettel. Friss levegőt és tengeri utazást javasolt a császárnak, mely sikeres kezelésnek bizonyult.

A középkori Angliában és Franciaországban széleskörben elterjedt a hit, hogy a tuberkulózis tüneteivel rendelkező embert a király érintése meggyógyította. A 12. századtól gyakorolták ezt a gyógymódot. Angliában I. György vetett véget a módszernek, azonban Franciaországban egészen 1825-ig folytatták. Az angol Benjamin Marten sejtette meg 1720-ban a TBC fertőző voltát és szanatóriumi kezelést javasolt. A XVIII. századi Nyugat-Európában a TBC 100 ezer emberből 900 haláláért volt felelős évente, főként a fiatalok között. 1882-ben Robert Koch képes volt izolálni a tuberkulózis baktériumot, melyért 1905-ben orvostudományi Nobel-díjban részesült.

A felfedezést követő évtizedekben Pirquet és Mantoux megalkotta a bőrtesztet, Albert Calmette és Camille Guérin az oltást (BCG vakcina) és Selman Abraham Waksman felfedezte a sztreptomicint, mely az első hatékony antibiotikum volt a tuberkulózis ellen és ezért 1952-ben orvostudományi Nobel-díjat kapott [20].

A TBC kezelése

A tuberkulózis megelőzhető a BCG védőoltás beadásával, a magas kockázatot viselők gyakori szűrésével (mint például a HIV fertőzöttek vagy az aktív TBC fertőzöttekkel együtt dolgozó, élő emberek) és a korai felismert betegek kezelésének minél előbbi megkezdésével.

Az aktív TBC-vel rendelkezőknek azonnal javasolt elkezdeni az antibiotikumos kezelést, mely általában 6-tól 12 hónapig tart és TBC gyógyszerek keverékéből áll. Fontos, hogy minden nap bevegyék a gyógyszert, még akkor is, ha jobban érzik magukat, mivel könnyen visszaeshetnek. A látens TBC fertőzöt-

teknek elég egyféle TBC elleni antibiotikumot rendszeresen bevenni. A kezelés hosszának és a szükséges antibiotikumok meghatározásának több paramétere is van: az egyén kora, általános egészségi állapota, látens vagy aktív fertőzött, lehetséges gyógyszer rezisztencia és hogy a test mely részét támadta meg a baktérium [19].

A terápia célja, hogy az egyének fertőzőképességét megszüntesse, a rezisztencia kialakulását megakadályozza és teljesen meggyógyítsa a beteget. A kórokozó képes mutálódni és ellenállóvá válni bizonyos antibiotikumokkal szemben. Ezen rezisztens törzsek terjedése újabb és újabb típusú antibiotikumok fejlesztését igénylik, így nagy jelentősége van a kutatásnak. A Magyar Tudományos Akadémia Peptidkémiai Kutatócsoportja is foglalkozik ennek kutatásával. Új TBC elleni gyógyszerek kifejlesztésében szerepet játszik például, hogy az ELTE Számítógéptudományi Tanszékén kifejlesztettek egy dokkoló algoritmust (FRIGATE), mellyel a baktérium anyagcseréjéhez létfontosságú enzimekhez kötődő molekulákat azonosítottak [22].

2. fejezet

A HIV modell

2.1. A modell felépítése

Az általam vizsgált modell Cristiana J. Silva és Delfim F. M. Torres *Global Stability For A HIV/AIDS Model* című tanulmányán [23] alapszik. A modellben változó népességszámmal egy homogénen kevert társadalmat vizsgáltak. A modell az emberi populációt 4 diszjunkt halmazra osztja fel:

- $S(t)$ a t. időpontban megbetegedésre hajlamos, egészséges egyének száma;
- $I(t)$ a t. időpontban HIV-fertőzött egyének száma az AIDS klinikai tünetei nélkül. A vírus él és fejlődik az egyénben, de tünetet nem produkál, vagy csak enyhe típusúakat, azonban képes a HIV vírust átadni más egyénnek (tünetmentes kórokozó-hordozó);
- $C(t)$ a t. időpontban ART kezelés alatt álló HIV-fertőzött egyének száma a krónikus szakaszban alacsonyan maradó vírusszinttel;
- $A(t)$ a t. időpontban AIDS tünetekkel rendelkező HIV-fertőzött egyének száma.

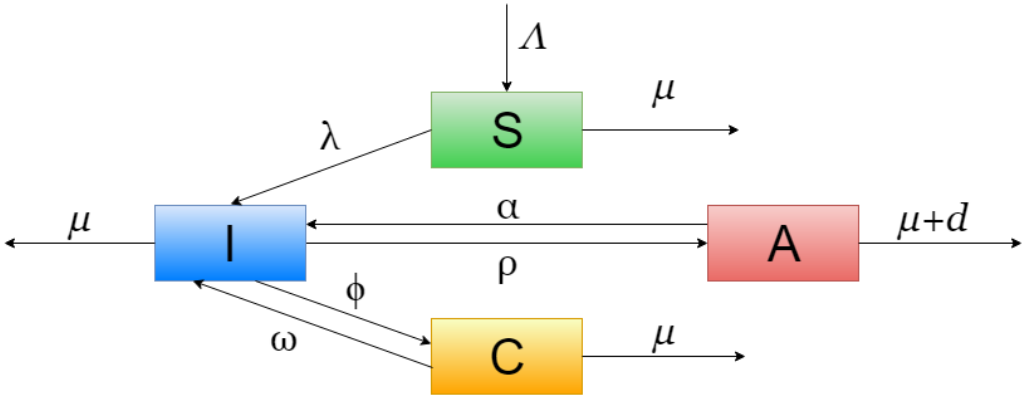
A teljes populáció mérete a t. időpillanatban:

$$N(t) = S(t) + I(t) + C(t) + A(t).$$

A fertőződési ráta ($\lambda(t)$), mely leírja mekkora eséllyel történik vírusátadás egy egészséges és egy fertőzött egyén között:

$$\lambda(t) = \beta(I(t) + \eta_C C(t) + \eta_A A(t)),$$

ahol β a HIV terjedését leíró kapcsolati ráta és feltesszük a tömeghatás érvényesülését. Tudjuk, hogy a vírusszint és a fertőzőképesség között pozitív korreláció van és az AIDS tünetekkel élő egyének vírusszintje magasabb, mint a tünetmentes (pre-AIDS) egyének vírusszintje. Az $\eta_A \geq 1$ modifikációs paraméter az AIDS tüneteket produkáló egyének relatív fertőzőképességét írja le, összehasonlítva az AIDS tünetek nélküli HIV fertőzöttekkel. Az $\eta_C \leq 1$ modifikációs paraméter azt a megfigyelést értelmezi, hogy a HIV fertőzött egyének immunfunkciói részlegesen helyreállnak a helyesen végzett ART esetén.



2.1. ábra. A HIV modell rendszerábrája

Az egészséges populáció Λ konstans rátával növekszik és feltesszük, hogy minden egyén az AIDS tüneteket mutató $A(t)$ csoportba tartozók kivételével természetes halállal hal meg, μ konstans rátával. Az $A(t)$ csoportba tartozók természetes halállal és AIDS indukálta halállal (d) is, tehát $\mu + d$ rátával halnak meg. Feltesszük, hogy AIDS indukálta halállal kizárólag az $A(t)$ csoportba tartozók halhatnak meg. Feltesszük, hogy a HIV-fertőzött egyének számára elérhető az ART kezelés, akár mutatnak AIDS tüneteket, akár tünetmentesek. Az AIDS tünet nélküli $I(t)$ csoportba tartozó HIV-fertőzött egyének ϕ rátával átkerülnek a kezelés alatt állók $C(t)$ csoportjába és az AIDS tünetekkel rendelkező HIV fertőzött egyének α arányban részesülnek kezelésben. Feltesszük, hogy az AIDS tüneteket mutató HIV-fertőzött egyének, akik elkezdik a kezelést, a HIV-fertőzöttek $I(t)$ csoportjába kerülnek át, és csak akkor fognak a krónikus $C(t)$ osztályba kerülni, ha a kezelés fenntartott. A kezelést ω arányban nem tartják be. A HIV-fertőzött egyének, akik nem produkálnak AIDS tünetet, $I(t)$, ha nem kerülnek ART kezelés alá, akkor átkerülnek az AIDS-es $A(t)$ osztályba ρ rátával. Ezek a feltevések a következő matematikai modell segítségével írhatók le:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = \Lambda - \lambda(t)S(t) - \mu S(t), \\ \dot{I}(t) = \lambda(t)S(t) - (\rho + \phi + \mu)I(t) + \omega C(t) + \alpha A(t), \\ \dot{C}(t) = \phi I(t) - (\omega + \mu)C(t), \\ \dot{A}(t) = \rho I(t) - (\alpha + \mu + d)A(t). \end{cases} \tag{2.1}$$

Ekkor az $N(t) = S(t) + I(t) + C(t) + A(t)$ egyenletből és a fenti modellből következik, hogy az össznépesség időbeli változása

$$\dot{N}(t) = \Lambda - \mu N(t) - dA(t). \tag{2.2}$$

Jelölje Ω a következő biológiailag reális tartományt

$$\Omega = \left\{ (S, I, C, A) \in \mathbb{R}^4_+ : N \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}.$$

A (2.2) egyenletből következik:

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &\leq \Lambda - \mu N(t) \\ \dot{N}(t) + \mu N(t) &\leq \Lambda. \end{aligned}$$

A fenti egyenlőtlenséget beszorozva $e^{\mu t}$-vel kapjuk, hogy

$$\dot{N}(t)e^{\mu t} + \mu N(t)e^{\mu t} \leq \Lambda e^{\mu t}, \tag{2.3}$$

majd a (2.3) egyenlőtlenség mindkét oldalát integrálva 0-tól τ-ig:

$$\begin{aligned} \int_0^\tau \dot{N}(t)e^{\mu t} + \mu N(t)e^{\mu t} dt &\leq \int_0^\tau \Lambda e^{\mu t} dt \\ \Big[N(t)e^{\mu t} \Big]_0^\tau &\leq \frac{\Lambda}{\mu} \Big[e^{\mu t} \Big]_0^\tau \\ N(\tau)e^{\mu\tau} - N(0) &\leq \frac{\Lambda}{\mu}(e^{\mu\tau} - 1), \end{aligned}$$

melyet $e^{\mu\tau}$-val leosztva és rendezve:

$$\begin{aligned} &N(\tau) \leq N(0)e^{-\mu\tau} + \frac{\Lambda}{\mu}(1 - e^{-\mu\tau}), \text{ tehát} \\ &N(\tau) \leq \frac{\Lambda}{\mu}, \text{ ha} \\ &N(0) \leq \frac{\Lambda}{\mu}. \end{aligned}$$

Így, az Ω tartomány pozitívan invariáns. Ebben a tartományban a modell epidemiológiailag és matematikailag jól kitűzött, más szóval, a (2.1) modell minden eredménye az Ω tartományból vett kezdeti értékek esetén az Ω tartományon belül marad minden $t > 0$ esetén.

2.2. Az egyensúlyi helyzetek kiszámítása

2.2.1. Definíció. Legyen $f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ differenciálható függvény, $\dot{x}(t) = f(x(t))$ közönséges differenciálegyenlet. A közönséges differenciálegyenlet *egyensúlyi pont*jának nevezzük azon $p \in \mathbb{R}^n$ pontot, amire $f(p) \equiv 0 \in \mathbb{R}^n$.

Keressük a rendszer (S^*, I^*, C^*, A^*) egyensúlyi pontjait:

$$\begin{cases} \dot{S}^* = \Lambda - \beta(I^* + \eta_C C^* + \eta_A A^*)S^* - \mu S^* = 0, \\ \dot{I}^* = \beta(I^* + \eta_C C^* + \eta_A A^*)S^* - (\rho + \phi + \mu)I^* + \omega C^* + \alpha A^* = 0, \\ \dot{C}^* = \phi I^* - (\omega + \mu)C^* = 0, \\ \dot{A}^* = \rho I^* - (\alpha + \mu + d)A^* = 0. \end{cases} \tag{2.4}$$

A (2.4) harmadik egyenletéből C^*-ot I^*-gal kifejezve kapjuk:

$$\begin{aligned} (\omega + \mu)C^* &= \phi I^* \\ C^* &= \frac{\phi}{\omega + \mu} I^* \end{aligned}$$

A (2.4) negyedik egyenletét átrendezve:

$$\begin{aligned} (\alpha + \mu + d)A^* &= \rho I^* \\ A^* &= \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)} I^* \end{aligned}$$

A fentiek alapján a λ fertőződési ráta a következőképpen írható át:

$$\begin{aligned} \lambda^* &= \beta(I^* + \eta_C C^* + \eta_A A^*) \\ \lambda^* &= \beta\left(I^* + \eta_C \frac{\phi}{\omega + \mu} I^* + \eta_A \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)} I^*\right) \\ \lambda^* &= I^* \beta\left(1 + \eta_C \frac{\phi}{\omega + \mu} + \eta_A \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)}\right) \end{aligned}$$

A (2.4) egyenletrendszer második egyenletébe a fentieket behelyettesítve:

$$\begin{aligned} &I^* \beta\left(1 + \eta_C \frac{\phi}{\omega + \mu} + \eta_A \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)}\right) S^* - (\rho + \phi + \mu)I^* + \omega \frac{\phi}{\omega + \mu} I^* \\ &+ \alpha \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)} I^* = I^* \left[S^* \beta\left(1 + \eta_C \frac{\phi}{\omega + \mu} + \eta_A \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)}\right) - (\rho + \phi + \mu) \right. \\ &\left. + \omega \frac{\phi}{\omega + \mu} + \alpha \frac{\rho}{(\alpha + \mu + d)} \right] = 0. \end{aligned}$$

Egy kéttényezős szorzat akkor és csak akkor egyenlő nullával, ha valamelyik tényezője nulla.

- 1. eset: $I^* = 0$ esetén $C^* = 0$, $A^* = 0$ és $\Lambda - \mu S^* = 0$, azaz $S^* = \dfrac{\Lambda}{\mu}$.

  Jelölje Σ_0 az $(S^0, I^0, C^0, A^0) = \left(\dfrac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$ betegségmentes egyensúlyi helyzetet.

- 2. eset: Az alábbiakban meghatározzuk az endemikus egyensúlyi helyzetet. Legyen

$$\xi_1 = \alpha + \mu + d, \tag{2.5}$$

$$\xi_2 = \omega + \mu. \tag{2.6}$$

A fenti jelölést bevezetve kapjuk:

$$S^*\beta\left(1 + \eta_C\frac{\phi}{\xi_2} + \eta_A\frac{\rho}{\xi_1}\right) - (\rho + \phi + \mu) + \frac{\omega\phi}{\xi_2} + \frac{\alpha\rho}{\xi_1} = 0.$$

Az egyenlet mindkét oldalát megszorozva $\xi_1\xi_2$-vel:

$$S^*\beta(\xi_1\xi_2 + \eta_C\phi\xi_1 + \eta_A\rho\xi_2) - \xi_1\xi_2(\rho + \phi + \mu) + \omega\phi\xi_1 + \alpha\rho\xi_2 = 0,$$

majd átrendezve:

$$S^*\beta(\xi_1\xi_2 + \eta_C\phi\xi_1 + \eta_A\rho\xi_2) = \xi_1\xi_2(\rho + \phi + \mu) - \omega\phi\xi_1 - \alpha\rho\xi_2,$$

$$S^* = \frac{\xi_1\xi_2(\rho + \phi + \mu) - \omega\phi\xi_1 - \alpha\rho\xi_2}{\beta(\xi_1\xi_2 + \eta_C\phi\xi_1 + \eta_A\rho\xi_2)}.$$

Legyen

$$\xi_1\xi_2(\rho + \phi + \mu) + \xi_1\omega\phi + \alpha\xi_2\rho = \mathcal{D} \text{ és}$$
$$\beta(\xi_1\xi_2 + \xi_1\phi\eta_C + \xi_2\rho\eta_A) = \mathcal{N},$$

ekkor $S^* = \dfrac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}}$. Eddig meghatároztuk a paraméterek és I^* segítségével az S^*, C^* és A^* értékét, most meghatározzuk I^*-ot a (2.4) egyenletrendszer első egyenletét felhasználva:

$$\begin{aligned}
\dot{S}^* &= \Lambda - \beta(I^* + \eta_C C^* + \eta_A A^*)S^* - \mu S^* \\
&= \Lambda - \beta\left(I^* + \eta_C\frac{\phi}{\omega + \mu}I^* + \eta_A\frac{\rho}{\alpha + \mu + d}I^*\right)S^* - \mu S^* \\
&= \Lambda - \beta\left(I^* + \eta_C\frac{\phi}{\xi_2}I^* + \eta_A\frac{\rho}{\xi_1}I^*\right)S^* - \mu S^* \\
&= \Lambda - I^*\beta\left(1 + \eta_C\frac{\phi}{\xi_2} + \eta_A\frac{\rho}{\xi_1}\right)\frac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}} - \mu\frac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}} = 0,
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
I^*\beta\left(1+\eta_C\frac{\phi}{\xi_2}+\eta_A\frac{\rho}{\xi_1}\right)\frac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}} &= \Lambda-\mu\frac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}}\\
I^*\beta\left(1+\eta_C\frac{\phi}{\xi_2}+\eta_A\frac{\rho}{\xi_1}\right)\mathcal{D} &= \Lambda\mathcal{N}-\mu\mathcal{D}\\
I^*\underbrace{\beta(\xi_1\xi_2+\eta_C\phi\xi_1+\eta_A\rho\xi_2)}_{\mathcal{N}}\mathcal{D} &= \xi_1\xi_2(\Lambda\mathcal{N}-\mu\mathcal{D})\\
I^* &= \frac{\xi_1\xi_2(\Lambda\mathcal{N}-\mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}}.
\end{aligned}
$$

Jelölje $\Sigma_+ = (S^*, I^*, C^*, A^*)$ az endemikus egyensúlyi helyzetet, ahol

$$
\begin{aligned}
S^* &= \frac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}} = \frac{\xi_1\xi_2(\rho+\phi+\mu)-\omega\phi\xi_1-\alpha\rho\xi_2}{\beta(\xi_1\xi_2+\eta_C\phi\xi_1+\eta_A\rho\xi_2)},\\
I^* &= \frac{\xi_1\xi_2(\Lambda\mathcal{N}-\mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}},\\
C^* &= \frac{\phi}{\xi_2}I^* = \frac{\xi_1\phi(\Lambda\mathcal{N}-\mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}},\\
A^* &= \frac{\rho}{\xi_1}I^* = \frac{\xi_2\rho(\Lambda\mathcal{N}-\mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}}.
\end{aligned}
$$

2.3. Az elemi reprodukciós szám

A járványterjedési modellekben gyakori küszöbérték az elemi reprodukciós szám (R_0). Ez definiálható, mint a teljesen egészséges társadalomba újonnan bekerülő fertőzött egyén által generált másodlagos fertőzések számának várható értéke. Ha egy társadalom minden egyede egészséges, a fertőzés akkor és csak akkor tud kibontakozni, ha $R_0 > 1$, így ez értelmezhető, mint a vírus hódításának és fennmaradásának küszöbértéke. Ebből következik, hogy mikor egy éppen kibontakozó járvány megfékezését tervezik, az elemi reprodukciós szám az egyik legfontosabb kiszámítandó érték.

A fertőzés terjedését illetően R_0 matematikailag definiálható, mint "demográfiai folyamat", ahol az utódképzés nem a születést jelenti demográfiai értelemben, hanem egy új egyed megfertőzését, tehát új fertőzött "születését". Következésképpen tekinthetjük a fertőzött egyének generációinak szekvenciáit demográfiai generációkkal analóg módon. A következő generációk generációnkénti növekedési faktora jellemzi a potenciális növekedés mértékét, tehát a járvány terjedését [24].

Az elemi reprodukciós szám definíciójának és számításának alappillére az 1990-ben Diekmann [24] által bevezetett next-generation matrix, vagyis a következő generációt leíró mátrix. Kezdetben vegyük a közönséges differenciálegyenlet-

rendszer azon egyenleteit, melyek leírják az új fertőzések kialakulásának módjait és a fertőzött egyének állapotában való változásokat. Ezt hívjuk fertőzött alrendszernek. Az első lépés, hogy linearizáljuk a nemlineáris közönséges differenciálegyenlet-rendszer fertőzött alrendszerét a betegségmentes egyensúlyi helyzet körül. Epidemiológiailag a linearizáció azt jelenti, hogy feltesszük, hogy elhanyagolható az egészséges társadalomban való változás a járványterjedés kezdetét illetően. A közönséges differenciálegyenlet-rendszer lineáris alrendszerének Jacobi mátrixát felbonthatjuk egy T új fertőzöttek keletkezését leíró és egy Σ állapot változásokat leíró mátrixra. A következő generációt leíró mátrix $-T\Sigma^{-1}$ szerint áll elő. Az elemi reprodukciós szám a következő generációt leíró mátrix spektrálsugara, vagyis a domináns sajátértéke.

2.3.1. A reprodukciós szám a HIV modellben

A tárgyalt HIV modell fertőzött alrendszere:

$$\begin{cases} \dot{I}(t) = \beta(I(t) + \eta_C C(t) + \eta_A A(t))S(t) - (\rho + \phi + \mu)I(t) + \omega C(t) + \alpha A(t), \\ \dot{C}(t) = \phi I(t) - (\omega + \mu)C(t), \\ \dot{A}(t) = \rho I(t) - (\alpha + \mu + d)A(t). \end{cases} \tag{2.7}$$

A (2.7) rendszer Jacobi mátrixa a $\Sigma_0 = (S^0, I^0, C^0, A^0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$ betegségmentes egyensúlyi helyzet körül:

$$\begin{bmatrix} \beta S^0 - (\rho + \phi + \mu) & \beta\eta_C S^0 + \omega & \beta\eta_A S^0 + \alpha \\ \phi & -(\omega + \mu) & 0 \\ \rho & 0 & -(\alpha + \mu + d) \end{bmatrix}.$$

Az újabb fertőzöttek keletkezését leíró T mátrix:

$$T = \begin{bmatrix} S^0\beta & S^0\beta\eta_C & S^0\beta\eta_A \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

A fertőzött egyének állapotában történő változást, mint például immunitás szerzést, gyógyulást, halált, betegség súlyosbodását leíró Σ mátrix:

$$\Sigma = \begin{bmatrix} -(\rho + \phi + \mu) & \omega & \alpha \\ \phi & -(\omega + \mu) & 0 \\ \rho & 0 & -(\alpha + \mu + d) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\xi_3 & \omega & \alpha \\ \phi & -\xi_2 & 0 \\ \rho & 0 & -\xi_1 \end{bmatrix}.$$

A Σ^{-1} mátrix előállítását, a következő generációt leíró mátrixot, sajátértékeinek és spektrálsugarának kiszámítását Matlab segítségével végeztem, szimbolikus változókat létrehozva:

$$\Sigma^{-1} = \frac{1}{\alpha\rho\xi_2 + \omega\phi\xi_1 - \xi_1\xi_2\xi_3} \begin{bmatrix} \xi_1\xi_2 & \omega\xi_1 & \alpha\xi_2 \\ \phi\xi_1 & -(\alpha\rho - \xi_1\xi_3) & \alpha\phi \\ \rho\xi_2 & \omega\rho & -(\omega\phi + \xi_2\xi_3) \end{bmatrix}.$$

A következő generációt leíró mátrix sajátértékei:

$$\lambda(-T\Sigma^{-1}) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \dfrac{S^0\beta(\xi_1\xi_2 + \eta_c\phi\xi_1 + \eta_A\rho\xi_2)}{\xi_1\xi_2\xi_3 - \alpha\rho\xi_2 - \omega\phi\xi_1} \end{bmatrix}.$$

A következő generációt leíró mátrix spektrálsugara, vagyis az elemi reprodukciós szám (R_0):

$$R_0 = \rho(-T\Sigma^{-1}) = \frac{S^0\beta(\xi_1\xi_2 + \eta_c\phi\xi_1 + \eta_A\rho\xi_2)}{\xi_1\xi_2\xi_3 - \alpha\rho\xi_2 - \omega\phi\xi_1} = \frac{S^0\mathcal{N}}{\mathcal{D}}.$$

2.4. Az egyensúlyi helyzetek globális stabilitásának vizsgálata

2.4.1. A betegségmentes egyensúlyi helyzet stabilitása

A (2.1) modell betegségmentes egyensúlyi pontja:

$$\Sigma_0 = (S^0, I^0, C^0, A^0) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right).$$

2.4.1. Tétel (Ljapunov stabilitási tétele). *Ha megadható a $p \in M$ egyensúlyi pont valamely nyílt $U \subset M$ környezetén olyan $V : U \to \mathbb{R}$ folytonosan differenciálható függvény, melyre*
1. $V(p) \leq V(q)$ minden $q \in U \backslash \{p\}$ pontban, és
2. $(L_f V)(q) \leq 0$ minden $q \in U \backslash \{p\}$,
akkor a p egyensúlyi pont stabilis. Ha $(L_f V)(q) < 0$ minden $q \in U \backslash \{p\}$ pontban, akkor a p egyensúlyi pont aszimptotikusan stabilis.

2.4.2. Tétel (Barbasin-Kraszovszkij-tétel vagy La Salle-elv). *Ha megadható a $p \in M$ egyensúlyi pont valamely nyílt $U \subset M$ környezetén olyan $V : U \to \mathbb{R}$*

folytonosan differenciálható függvény, melyre
1. $V(p) < V(q)$ *minden* $q \in U \backslash \{p\}$ *pontban,*
2. $(L_f V)(q) \leq 0$ *minden* $q \in U \backslash \{p\}$ *pontban, és*
3. az $\mathbb{R} \ni t \to p$ *megoldáson kívül az* U *halmazban nem halad más olyan teljes megoldás trajektóriája, melynek mentén* V *értéke állandó, akkor a* p *egyensúlyi pont aszimptotikusan stabilis.*

2.4.3. Tétel. *A* Σ_0 *betegségmentes egyensúlyi pont globálisan aszimptotikusan stabil* $R_0 \in [0, 1)$ *esetén.*

Bizonyítás. Legyen $\xi_3 = \rho + \phi + \mu$. Vegyük a következő Ljapunov-függvényt:

$$\begin{aligned} V =& (\xi_1\xi_2 + \xi_1\phi\eta_C + \xi_2\rho\eta_A)I + (\xi_1\omega + \xi_1\xi_3\eta_C + \rho\eta_A\omega - \eta_C\rho\alpha)C \\ &+ (\alpha\xi_2 + \xi_2\xi_3\eta_A + \phi\eta_C\alpha - \phi\eta_A\omega)A. \end{aligned}$$

Tudjuk, hogy

$$\xi_1\omega + \xi_1\xi_3\eta_C + \rho\eta_A\omega - \eta_C\rho\alpha = \xi_1\omega + \alpha(\phi + \mu)\eta_C + (\mu + d)\xi_3\eta_C + \rho\eta_A\omega > 0$$

és

$$\alpha\xi_2 + \xi_2\xi_3\eta_A + \phi\eta_C\alpha - \phi\eta_A\omega = \alpha\xi_2 + \omega(\rho + \mu)\eta_A + \mu\xi_3\eta_A + \phi\eta_C\alpha > 0.$$

A modell eredményei alapján számolt V Ljapunov függvény t változó szerinti deriváltja a következő:

$$\begin{aligned} \dot{V} =& (\xi_1\xi_2 + \xi_1\phi\eta_C + \xi_2\rho\eta_A)\dot{I} + (\xi_1\omega + \xi_1\xi_3\eta_C + \rho\eta_A\omega - \eta_C\rho\alpha)\dot{C} \\ &+ (\alpha\xi_2 + \xi_2\xi_3\eta_A + \phi\eta_C\alpha - \phi\eta_A\omega)\dot{A} \\ =& (\xi_1\xi_2 + \xi_1\phi\eta_C + \xi_2\rho\eta_A)(\beta(I + \eta_C C + \eta_A A)S - \xi_3 I + \alpha A + \omega C) \\ &+ (\xi_1\omega + \xi_1\xi_3\eta_C + \rho\eta_A\omega - \eta_C\rho\alpha)(\phi I - \xi_2 C) \\ &+ (\alpha\xi_2 + \xi_2\xi_3\eta_A + \phi\eta_C\alpha - \phi\eta_A\omega)(\rho I - \xi_1 A), \end{aligned}$$

melyet egyszerűsítve kapjuk:

$$\begin{aligned} \dot{V} =& (\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta)IS + (-\xi_1\xi_2\xi_3 + \xi_1\omega\phi + \alpha\xi_2\rho)I \\ &+ \eta_C(\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta)CS + \eta_C(-\xi_1\xi_3\xi_2 + \xi_1\phi\omega + \rho\alpha\xi_2)C \\ &+ \eta_A(\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta)AS + \eta_A(-\xi_2\xi_3\xi_1 + \phi\omega\xi_1 + \xi_2\rho\alpha)A. \end{aligned}$$

Az Ω halmazon belül fennáll, hogy $S \leq S^0$, így az alábbi egyenlőtlenség teljesül:

$$\begin{aligned} \dot{V} \leq& (\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta)IS^0 + (-\xi_1\xi_2\xi_3 + \xi_1\omega\phi + \alpha\xi_2\rho)I \\ &+ \eta_C(\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta)CS^0 + \eta_C(-\xi_1\xi_3\xi_2 + \xi_1\phi\omega + \rho\alpha\xi_2)C \\ &+ \eta_A(\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta)AS^0 + \eta_A(-\xi_2\xi_3\xi_1 + \phi\omega\xi_1 + \xi_2\rho\alpha)A. \end{aligned}$$

Mivel $(\xi_1\xi_2\beta + \xi_1\phi\eta_C\beta + \xi_2\rho\eta_A\beta) = \mathcal{N}$ és $-\xi_1\xi_2\xi_3 + \xi_1\omega\phi + \alpha\xi_2\rho = -\mathcal{D}$, így

$$\begin{aligned}\dot{V} &\leq \mathcal{N}IS^0 - \mathcal{D}I + \eta_C(\mathcal{N}CS^0 - \mathcal{D}C) + \eta_A(\mathcal{N}AS^0 - \mathcal{D}A)\\ &= \mathcal{D}I\left(\frac{S^0\mathcal{N}}{\mathcal{D}} - 1\right) + \eta_C\mathcal{D}C\left(\frac{S^0\mathcal{N}}{\mathcal{D}} - 1\right) + \eta_A\mathcal{D}A\left(\frac{S^0\mathcal{N}}{\mathcal{D}} - 1\right)\\ &= \mathcal{D}I(R_0 - 1) + \eta_C\mathcal{D}C(R_0 - 1) + \eta_A\mathcal{D}A(R_0 - 1) \leq 0, \ \ ha \ \ R_0 \in [0, 1)\,.\end{aligned}$$

Mivel a modell minden paramétere nemnegatív és

$$\mathcal{D} = \xi_1\xi_2\xi_3 - \xi_1\omega\phi - \alpha\xi_2\rho = \mu(\omega+\mu)(\alpha+\mu+d) + \rho(\mu+d)(\mu+\omega) + \phi(\mu\alpha+\mu^2+\mu d) > 0,$$

következik, hogy $\dot{V} \leq 0$ minden $R_0 \in [0, 1)$ esetén és $\dot{V} = 0$ akkor és csak akkor, ha $I = C = A = 0$. A (2.1) modellbe $(I, C, A) = (0, 0, 0)$-t helyettesítve látjuk, hogy $S \to S^0 = \frac{\Lambda}{\mu}$, ha $t \to \infty$. Tehát V egy Ljapunov függvény az Ω tartományon és a legnagyobb kompakt invariáns halmaz a $\{(S, I, C, A) \in \Omega : \dot{V} = 0\}$ halmazban az egyelemű $\{\Sigma_0\}$ halmaz. $R_0 \in [0, 1)$ esetén a La Salle elv szerint a (2.1) modell minden megoldása, Ω-beli kezdeti értékekkel, Σ_0-hoz tart, ha $t \to \infty$, tehát Σ_0 egyensúlyi helyzet globálisan aszimptotikusan stabil.

□

2.4.2. Az endemikus egyensúlyi helyzet stabilitása

2.4.4. Lemma. *A (2.1) modellnek egyértelműen létezik endemikus $\Sigma_+ = (S^*, I^*, C^*, A^*)$ egyensúlyi pontja, ha $R_0 > 1$, ahol*

$$(S^*, I^*, C^*, A^*) = \left(\frac{\mathcal{D}}{\mathcal{N}}, \frac{\xi_1\xi_2(\Lambda\mathcal{N} - \mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}}, \frac{\xi_1\phi(\Lambda\mathcal{N} - \mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}}, \frac{\xi_2\rho(\Lambda\mathcal{N} - \mu\mathcal{D})}{\mathcal{N}\mathcal{D}}\right),$$

$$\begin{aligned}\mathcal{D} &= \xi_1\xi_2(\rho + \phi + \mu) - \omega\phi\xi_1 - \alpha\rho\xi_2,\\ \mathcal{N} &= \beta(\xi_1\xi_2 + \eta_C\phi\xi_1 + \eta_A\rho\xi_2),\\ \xi_1 &= \alpha + \mu + d,\\ \xi_2 &= \omega + \mu,\\ \xi_3 &= \rho + \phi + \mu.\end{aligned}$$

2.4.5. Tétel. *A (2.1) modell $\Sigma+$ endemikus egyensúlyi pontja globálisan aszimptotikusan stabil $R_0 > 1$ esetén.*

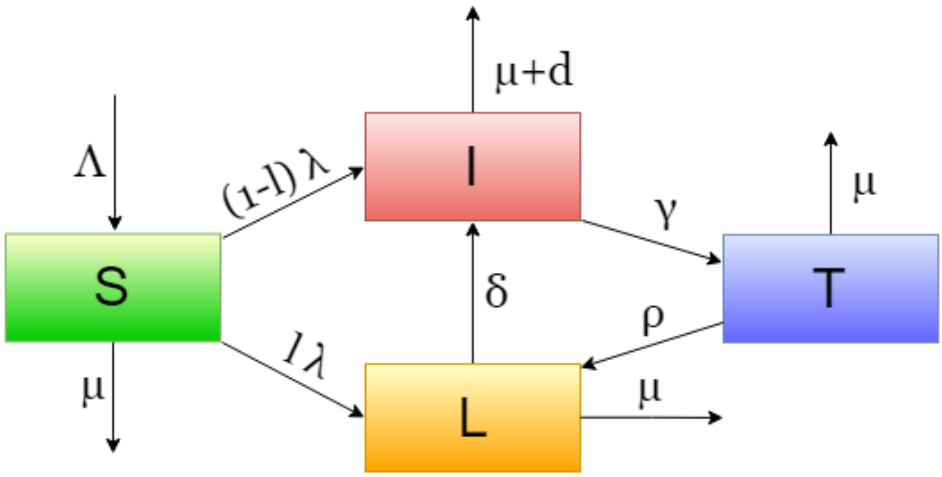
3. fejezet

A TBC modell

3.1. A modell felépítése

Ebben a fejezetben a tuberkulózis terjedésének egy modelljét mutatom be. A modellhez Junli Liu és Talieli Zhang a Mathematical and Computer Modelling 54. számában megjelent *Global stability for a tuberculosis model* című tanulmányát [27] veszem alapul.
A tanulmányban felépített modellben külön csoportot alkotnak a beoltott egyének, akik képesek megfertőződni, azonban kisebb valószínűséggel, mint az oltásban nem részesült egészséges egyének. Az endemikus egyensúlyi helyzet globális stabilitásának bizonyítása során, a matemaikai szempontból könnyebb követhetőség érdekében felteszik, hogy az oltás hatékonysága 100%, tehát a beoltott egyéneket nem lehet megfertőzni. A Junli Liu és Talieli Zhang által épített modelltől eltérően, jelen dolgozatban a beoltott egyének csoportját nem veszem figyelembe. Jelölje $N(t)$ a teljes populációt a t. időpillanatban, melyet 4 kompartmentre osztunk fel a modellben:

- $S(t)$ a t. időpontban megbetegedésre hajlamos, egészséges egyének száma;
- $L(t)$ a t. időpontban tünetmentes, nem fertőző, látens TBC fertőzött egyének száma;
- $I(t)$ a t. időpontban fertőző, aktív TBC fertőzött egyének száma;
- $T(t)$ a t. időpontban fertőző, kezelésben részesülő aktív TBC fertőzött egyének száma.



3.1. ábra. A TBC modell rendszerábrája

Az egészséges populáció Λ konstans rátával növekszik. Feltesszük, hogy minden egyén, az aktív TBC fertőzött $I(t)$ osztályba tartozók kivételével, természetes halállal hal meg, μ rátával és az $I(t)$ osztálybeliek meghalhatnak természetes halállal vagy a tuberkulózis indukálta halállal is, azaz $\mu + d$ rátával.

Adott $\lambda(t) = \beta(I(t) + \rho_1 T(t))$ fertőződési ráta, ahol β a TBC terjedését leíró kapcsolati ráta, emellett feltesszük a tömeghatás érvényesülését. A kezelt aktív TBC fertőzött egyének kevésbé fertőzőek, mint akik nem részesülnek kezelésben, amiért a $\rho_1 < 1$ modifikációs paraméter felel a modellben. Az $S(t)$ osztálybeli egészséges egyének $\lambda(t)$ rátával fertőződnek meg, melyből l rész látens TBC fertőzötté válik, tehát az $L(t)$ osztályba kerül és a maradék $(1-l)$ rész aktív TBC fertőzötté válik, vagyis az $I(t)$ osztályba kerül. Az $L(t)$ osztálybeli egyének δ rátával az $I(t)$ osztályba kerülnek. Az $I(t)$ osztálybelieket γ arányban kezelik és a kezelt egyének a $T(t)$ osztályba lépnek. A sikeresen kezelt egyének a $T(t)$ osztályból ρ rátával a látens TBC fertőzött $L(t)$ osztályba kerülnek. A látens TBC fertőzöttek nem fertőznek.

A fent említett feltevések a következő matematikai modellre fordíthatóak le:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = \Lambda - \lambda(t)S(t) - \mu S(t), \\ \dot{L}(t) = l\lambda(t)S(t) - (\mu + \delta)L(t) + \rho T(t), \\ \dot{I}(t) = (1-l)\lambda(t)S(t) + \delta L(t) - (\mu + d + \gamma)I(t), \\ \dot{T}(t) = \gamma I(t) - (\mu + \rho)T(t). \end{cases} \tag{3.1}$$

A teljes populáció mérete a t. időpillanatban $N(t) = S(t) + L(t) + I(t) + T(t)$.

Jelölje Ω a biológiailag reális tartományt

$$\Omega = \left\{ (S, L, I, T) \in \mathbb{R}_+^4 : N \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}.$$

Hasonlóan, ahogy a HIV modell vizsgálata során is szerepelt:

$$\begin{aligned} N(t) &\leq N(0)e^{-\mu t} + \frac{\Lambda}{\mu}(1 - e^{-\mu t}), \text{ tehát} \\ N(t) &\leq \frac{\Lambda}{\mu}, \text{ ha} \\ N(0) &\leq \frac{\Lambda}{\mu}. \end{aligned}$$

Így, az Ω tartomány pozitívan invariáns. Ebben a tartományban a modell epidemiológiailag és matematikailag jól kitűzött, más szóval, a (3.1) modell minden eredménye az Ω tartományból vett kezdeti értékek esetén az Ω tartományon belül marad minden $t > 0$ esetén.

3.2. Az egyensúlyi helyzetek kiszámítása

A (3.1) egyenletrendszer egyenesúlyi pontjait a következő egyenletrendszer megoldása adja:

$$\begin{cases} \dot{S}^* = \Lambda - \beta(I^* + \rho_1 T^*)S^* - \mu S^* = 0, \\ \dot{L}^* = l\beta(I^* + \rho_1 T^*)S^* - (\mu + \delta)L^* + \rho T^* = 0, \\ \dot{I}^* = (1 - l)\beta(I^* + \rho_1 T^*)S^* + \delta L^* - (\mu + d + \gamma)I^* = 0, \\ \dot{T}^* = \gamma I^* - (\mu + \rho)T^* = 0. \end{cases} \tag{3.2}$$

A fenti egyenletrendszer negyedik egyenletéből T^*-ot kifejezve:

$$\begin{aligned} \gamma I^* &= (\mu + \rho)T^* \\ T^* &= \frac{\gamma}{\mu + \rho} I^*. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Ezt az összefüggést $\lambda^* = \beta(I^* + \rho_1 T^*)$-be helyettesítve:

$$\lambda^* = \beta(I^* + \rho_1 T^*) = \beta\left(I^* + \rho_1 \left(\frac{\gamma}{\mu + \rho} I^* \right) \right) = I^* \left(\frac{\beta(\mu + \rho + \gamma\rho_1)}{\mu + \rho} \right), \tag{3.4}$$

ahol $\dfrac{\beta(\mu + \rho + \gamma\rho_1)}{\mu + \rho} = a_1$.

A (3.2) egyenletrendszer első egyenlete alapján fejezzük ki S^*-ot I^* segítségével:

$$\begin{aligned}
\Lambda - a_1 I^* S^* - \mu S^* &= 0 \\
a_1 I^* S^* + \mu S^* &= \Lambda \\
(a_1 I^* + \mu) S^* &= \Lambda \\
S^* &= \frac{\Lambda}{(a_1 I^* + \mu)}.
\end{aligned} \tag{3.5}$$

Felhasználva a (3.3)-(3.5) eredményeket a (3.2) egyenletrendszer második egyenletébe behelyettesítve és átrendezve:

$$L^* = \frac{\left(\frac{l a_1 \Lambda}{a_1 I^* + \mu}\right) I^* + \frac{\rho\gamma}{\mu+\rho} I^*}{\mu + \delta}, \tag{3.6}$$

majd mindezt a negyedik egyenletbe helyettesítve:

$$\begin{aligned}
0 =& (1-l) a_1 I^* \left(\frac{\Lambda}{(a_1 I^* + \mu)}\right) - (\mu + d + \gamma) I^* \\
&+ \delta \left[\frac{I^* \left(\frac{l a_1 \Lambda}{(a_1 I^* + \mu)}\right) + \frac{\rho\gamma}{\mu+\rho} I^*}{\mu + \delta}\right] \\
=& I^* \Bigg[(1-l) a_1 \left(\frac{\Lambda}{(a_1 I^* + \mu)}\right) - (\mu + d + \gamma) \\
&+ \frac{\delta}{\mu+\delta} \left(\left(\frac{l a_1 \Lambda}{(a_1 I^* + \mu)}\right) + \frac{\rho\gamma}{\mu+\rho}\right)\Bigg].
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Egy kéttényezős szorzat akkor és csak akkor nulla, ha valamelyik tényezője nulla.

- 1. eset: $I^* = 0$ esetén $L^* = 0$, $T^* = 0$ és $\Lambda - \mu S^* = 0$, azaz $S^* = \dfrac{\Lambda}{\mu}$.

  Jelölje E_0 az $(S^0, L^0, I^0, T^0) = \left(\dfrac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$ betegségmentes egyensúlyi helyzetet.

- 2. eset: Ha a (3.7) kéttényezős szorzat második tényezőjét egyenlővé tesszük nullával, akkor meghatározható az endemikus egyensúlyi helyzet.

  Legyen $\xi_4 = \mu + \delta$, $\xi_5 = \mu + \delta + \gamma$ és $\xi_6 = \mu + \rho$. Ekkor

  $$0 = (1-l) a_1 \Lambda - \xi_5 (a_1 I^* + \mu) + \frac{\delta}{\xi_4}\Big(l a_1 \Lambda + \frac{\rho\gamma}{\xi_6}(a_1 I^* + \mu)\Big).$$

  A következőekben a fenti egyenletből kifejezzük I^*-ot.

  Először bal oldalra rendezzük azokat a tagokat, melyekben I^* szerepel:

  $$\xi_5 a_1 I^* - \frac{\delta\rho\gamma}{\xi_4 \xi_6} a_1 I^* = (1-l) a_1 \Lambda - \xi_5 \mu + \frac{\delta l a_1 \Lambda}{\xi_4} + \frac{\delta\rho\gamma\mu}{\xi_4 \xi_6},$$

majd az egyenletet megszorozzuk $\xi_4\xi_6$-tal és kiemeljük I^*-ot:

$$I^* a_1(\xi_5\xi_4\xi_6 - \delta\rho\gamma) = (1-l)a_1\Lambda\xi_4\xi_6 - \xi_5\xi_4\xi_6\mu + \delta l a_1\Lambda\xi_6 + \delta\rho\gamma\mu.$$

Ezután leosztjuk az egyenletet I^* együtthatójával

$$I^* = \frac{\Lambda\big(a_1(1-l)(\delta+\mu)(\mu+\rho) + \delta l a_1(\mu+\rho)\big) - \xi_5\xi_4\xi_6\mu + \delta\rho\gamma\mu}{a_1(\xi_5\xi_4\xi_6 - \delta\rho\gamma)},$$

és a nevezőben szereplő helyekre, a korábban definiált $a_1 = \dfrac{\beta(\mu+\rho+\gamma\rho_1)}{\mu+\rho}$ kifejezést behelyettesítve és az egyenletet egyszerűsítve kapjuk, hogy

$$I^* = \frac{\Lambda(\mu+\rho+\gamma\rho_1)\big(\beta(1-l)\mu + \beta(1-l)\delta + \beta\delta l\big)}{a_1(\xi_4\xi_5\xi_6 - \delta\rho\gamma)} - \frac{\mu}{a_1}.$$

Végül $\dfrac{\mu}{\mu}$-vel szorozva, majd $\dfrac{\mu}{a_1}$-et kiemelve kapjuk, hogy

$$\begin{aligned} I^* &= \frac{\mu\Lambda(\mu+\rho+\gamma\rho_1)\big(\beta(1-l)\mu + \beta\delta\big)}{\mu a_1(\xi_4\xi_5\xi_6 - \delta\rho\gamma)} - \frac{\mu}{a_1} \\ I^* &= \frac{\mu}{a_1}(R_0 - 1) = \frac{\mu(\mu+\rho)}{\beta(\mu+\rho+\gamma\rho_1)}(R_0-1), \end{aligned}$$

ahol $R_0 = \dfrac{(\mu+\rho+\gamma\rho_1)(\beta\mu(1-l)S^0 + \beta\delta S^0)}{(\mu+\delta)(\mu+d+\gamma)(\mu+\rho) - \delta\gamma\rho}$ az elemi reprodukciós szám. Jelölje E_+ az (S^*, L^*, I^*, T^*) endemikus egyensúlyi helyzetet, ahol

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{\Lambda}{a_1 I^* + \mu}, \\ L^* &= \frac{\left(\dfrac{l a_1 \Lambda}{a_1 I^* + \mu}\right) I^* + \dfrac{\rho\gamma}{\mu+\rho} I^*}{\mu+\delta}, \\ I^* &= \frac{\mu(\mu+\rho)}{\beta(\mu+\rho+\gamma\rho_1)}(R_0-1), \\ T^* &= \frac{\gamma}{\mu+\rho} I^*, \\ a_1 &= \frac{\beta(\mu+\rho+\gamma\rho_1)}{\mu+\rho}. \end{aligned}$$

3.3. Az elemi reprodukciós szám a TBC modellben

Hasonlóan, ahogy a HIV modell esetén tettük, a TBC modellnél is ajánlott meghatározni az elemi reprodukciós számot, hiszen ez egy jelentős küszöbérték a modell stabilitásának vizsgálata során. Tehát most határozzuk meg az

elemi reprodukciós számot a következő generációt leíró mátrix segítségével!
A TBC modell differenciálegyenlet rendszerének fertőzött alrendszere:

$$\begin{cases} l\beta(I^* + \rho_1 T^*)S^* - (\mu+\delta)L^* + \rho T^* = 0, \\ (1-l)\beta(I^* + \rho_1 T^*)S^* + \delta L^* - (\mu + d + \gamma)I^* = 0, \\ \gamma I^* - (\mu+\rho)T^* = 0. \end{cases}$$

A fertőzött alrendszer Jacobi-mátrixa a fertőzésmentes egyensúlyi pont körül:

$$\begin{bmatrix} -(\mu+\delta) & l\beta S^0 & l\beta S^0\rho_1 + \rho \\ \delta & (1-l)\beta S^0 - (\mu+d+\gamma) & (1-l)\beta S^0\rho_1 \\ 0 & \gamma & -(\mu+\rho) \end{bmatrix}.$$

Az új fertőzések keletkezését leíró T mátrix:

$$T = \begin{bmatrix} 0 & l\beta S^0 & l\beta S^0\rho_1 \\ 0 & (1-l)\beta S^0 & (1-l)\beta S^0\rho_1 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

A fertőzött egyének állapotában való változást leíró Σ mátrix:

$$\Sigma = \begin{bmatrix} -(\mu+\delta) & 0 & \rho \\ \delta & -(\mu+d+\gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -(\mu+\rho) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\xi_4 & 0 & \rho \\ \delta & -\xi_5 & 0 \\ 0 & \gamma & -\xi_6 \end{bmatrix}.$$

A Σ^{-1} mátrix inv() Matlab paranccsal számított eredménye:

$$\Sigma^{-1} = \frac{1}{\delta\gamma\rho - \xi_4\xi_5\xi_6} \begin{bmatrix} \xi_5\xi_6 & \gamma\rho & \rho\xi_5 \\ \delta\xi_6 & \xi_4\xi_6 & \delta\rho \\ \delta\gamma & \gamma\xi_4 & \xi_4\xi_5 \end{bmatrix}$$

A következő generációt leíró mátrix $(-T\Sigma^{-1})$ sajátértékei, melyeket a Matlab beépített eig() parancsával számoltam:

$$\lambda(-T\Sigma^{-1}) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \dfrac{(\xi_6 + \gamma\rho_1)(\beta\mu S^0 + \beta\delta S^0 - \beta l\mu S^0)}{\xi_4\xi_5\xi_6 - \delta\gamma\rho} \end{bmatrix}$$

A következő generációt leíró mátrix spektrálsugara, vagyis a tárgyalt TBC modell elemi reprodukciós száma:

$$\begin{aligned} \rho(-T\Sigma^{-1}) &= \frac{(\xi_6 + \gamma\rho_1)(\beta\mu S^0 + \beta\delta S^0 - \beta l\mu S^0)}{\xi_4\xi_5\xi_6 - \delta\gamma\rho} \\ &= \frac{(\mu + \rho + \gamma\rho_1)(\beta\mu(1-l)S^0 + \beta\delta S^0)}{(\mu+\delta)(\mu+d+\gamma)(\mu+\rho) - \delta\gamma\rho} = R_0 \end{aligned}$$

3.4. Az egyensúlyi helyzetek globális stabilitásának vizsgálata

3.4.1. A betegségmentes egyensúlyi helyzet stabilitása

3.4.1. Tétel. *A (3.1) modell betegségmentes E_0 egyensúlyi pontja globálisan aszimpototikusan stabil, ha $R_0 \in [0,1)$.*

Bizonyítás. Vegyük a következő Ljapunov függvényt: $V = \delta L + \xi_4 I + AT$, ahol

$$A = \frac{\rho_1 \delta \beta l S^0 + \delta\rho + (1-l)\xi_4 \beta \rho_1 S^0}{\xi_6}.$$

A V függvény t szerinti deriváltja:

$$\begin{aligned}\dot{V} =& \delta \dot{L} + \xi_4 \dot{I} + A\dot{T} = \delta\big[l\beta(I(t)+\rho_1 T(t))S(t) - \xi_4 L(t) + \rho T(t)\big] \\ &+ \xi_4\big[(1-l)\beta(I(t)+\rho_1 T(t))S(t) + \delta L(t) - \xi_5 I(t)\big] \\ &+ A\big[\gamma I(t) - \xi_6 T(t)\big].\end{aligned}$$

Az egyenletből az L változó kiesik, I és T változókat kiemelve kapjuk, hogy

$$\begin{aligned}\dot{V} =& \big[\delta l\beta S + \xi_4(1-l)\beta S - \xi_4\xi_5 + A\gamma\big] I \\ &+ \big[\delta l\beta\rho_1 S + \delta\rho + \xi_4(1-l)\beta\rho_1 S - A\xi_6\big] T.\end{aligned}$$

Az Ω halmazon belül fennáll az $S \le S^0$ egyenlőtlenség, ezért igaz, hogy

$$\begin{aligned}\dot{V} \le& \big[\delta l\beta S^0 + \xi_4(1-l)\beta S^0 - \xi_4\xi_5 + A\gamma\big] I \\ &+ \big[\delta l\beta\rho_1 S^0 + \delta\rho + \xi_4(1-l)\beta\rho_1 S^0 - A\xi_6\big] T.\end{aligned}$$

A T-t szorzó tagba A kifejezését behelyettesítve T kiesik:

$$\dot{V} \le \big[\delta l\beta S^0 + \xi_4(1-l)\beta S^0 - \xi_4\xi_5 + A\gamma\big] I$$

ξ_6-ot kiemelve, majd egyszerűsítve kapjuk, hogy

$$\begin{aligned}\dot{V} \le& \frac{\big[\xi_6\delta l\beta S^0 + \xi_6\xi_4(1-l)\beta S^0 - \xi_6\xi_4\xi_5 + \gamma(\rho_1\delta\beta l S^0 + \delta\rho + (1-l)\xi_4\beta\rho_1 S^0)\big] I}{\xi_6} \\ =& \frac{\big[\xi_6(\delta l\beta S^0 + \xi_4(1-l)\beta S^0) + \gamma\rho_1(\delta\beta l S^0 + (1-l)\xi_4\beta S^0) - \xi_6\xi_4\xi_5 + \gamma\delta\rho\big] I}{\xi_6} \\ =& \frac{(\xi_6 + \gamma\rho_1)(\delta\beta S^0 + \mu(1-l)\beta S^0) - (\xi_6\xi_4\xi_5 - \gamma\delta\rho)}{\xi_6} I \\ =& \frac{\xi_6\xi_4\xi_5 - \gamma\delta\rho}{\xi_6}(R_0 - 1) I \le 0, \text{ ha } R_0 \in [0,1).\end{aligned}$$

Mivel a modell minden paramétere nemnegatív és

$$\xi_6\xi_4\xi_5 - \delta\rho\gamma = (\mu+\delta)(\mu+\rho)(\mu+d) + (\mu+\delta+\rho)\mu\gamma > 0,$$

következik, hogy $\dot{V} \leq 0$, ha $R_0 \in [0,1)$ és $\dot{V} = 0$ akkor és csak akkor, ha $I = T = 0$ vagy $S = S^0$. A (3.1) modellbe $I = T = 0$ helyettesítéssel megmutatható, hogy $S \to S^0$, ha $t \to \infty$. $S = S^0$, $I = 0$ vagy $S = S^0$ helyettesítéssel megmutatható, hogy $T \to 0$, $L \to 0$ vagy $I \to 0$, $T \to 0$, $L \to 0$, ha $t \to \infty$. Tehát V egy Ljapunov függvény Ω-n és a legnagyobb kompakt invariáns halmaz $\{(S,L,I,T) \in \Omega : \dot{V} = 0\}$ az egyelemű $\{E_0\}$ halmaz. Ennélfogva, a La Salle elv segítségével látható, hogy az Ω-ból vett kezdeti értékek esetén a (3.1) modell megoldásai $R_0 \in [0,1)$ esetén az E_0-hoz konvergálnak, ha $t \to \infty$.

□

3.4.2. Az endemikus egyensúlyi helyzet stabilitása

3.4.2. Lemma. *A (3.1) modellnek egyértelműen létezik endemikus $E_+ = (S^*, L^*, I^*, T^*)$ egyensúlyi pontja, ha $R_0 > 1$, ahol*

$$\begin{aligned}
S^* &= \frac{\Lambda}{a_1 I^* + \mu}, \\
L^* &= \frac{\left(\dfrac{l a_1 \Lambda}{a_1 I^* + \mu}\right) I^* + \dfrac{\rho\gamma}{\mu+\rho} I^*}{\mu+\delta}, \\
I^* &= \frac{\mu(\mu+\rho)}{\beta(\mu+\rho+\gamma\rho_1)}(R_0 - 1), \\
T^* &= \frac{\gamma}{\mu+\rho} I^*, \\
a_1 &= \frac{\beta(\mu+\rho+\gamma\rho_1)}{\mu+\rho}.
\end{aligned}$$

3.4.3. Tétel. *A (3.1) modell E_+ endemikus egyensúlyi pontja globálisan aszimptotikusan stabil $R_0 > 1$ esetén.*

4. fejezet

Modellvizsgálat numerikus szimulációval

Ebben a fejezetben Matlab segítségével készített szimulációkon keresztül bemutatom, hogy a modellek ténylegesen a kiszámolt egyensúlyi helyzetekhez fognak konvergálni. Emellett rávilágítok az elemi reprodukciós szám kiemelt szerepére is, hiszen mint láttuk a betegségmentes egyensúlyi helyzet $R_0 < 1$ esetén, míg az endemikus egyensúlyi helyzet $R_0 > 1$ esetén globálisan aszimpototikusan stabil.

A paraméterek változtatásával a társadalom számára hasznos intervenciókra próbálok következtetni. Egyrészt a szimulációkból kiderül, hogy a β kapcsolati ráta változtatásával jelentős változások érhetőek el, ezzel csökkentve a fertőzött egyének számát. Másrészt ha már megfertőződtek az egyének, érdemes felhívni a figyelmet a kezelés lehetőségére és előnyeire, továbbá körültekintően tájékoztatni őket a rosszul végzett és idő előtt abbahagyott kezelés súlyos következményeiről. A HIV vírus esetén az ART kezelést precízen be kell tartaniuk a fertőzött egyéneknek, hiszen könnyen kialakulhat gyógyszerrezisztencia, mely visszafordíthatatlan következményekkel jár. Mivel a HIV vírus által fertőzött egyének nagyrészére jellemző a magas kockázatviselő magatartás, ezért hangsúlyozni kell a kezeléssel járó veszélyeket. A TBC baktériummal fertőzött egyének esetén szintén fontos, hogy fegyelmezetten kövessék a kezelés menetét, mivel könnyen kiújulhat az aktív betegség vagy akár ők is rezisztensek lehetnek. A szimulációk alapján a HIV és a TBC járványok terjedése visszafoghatónak tűnik a kezelt egyének arányának növelésével. Ez elképzelhető úgy, hogy több információs anyagot bocsátunk ki a fertőzött egyének által frekventáltan lakott, látogatott helyeken és népszerűsítjük a szűrővizsgálatokat.

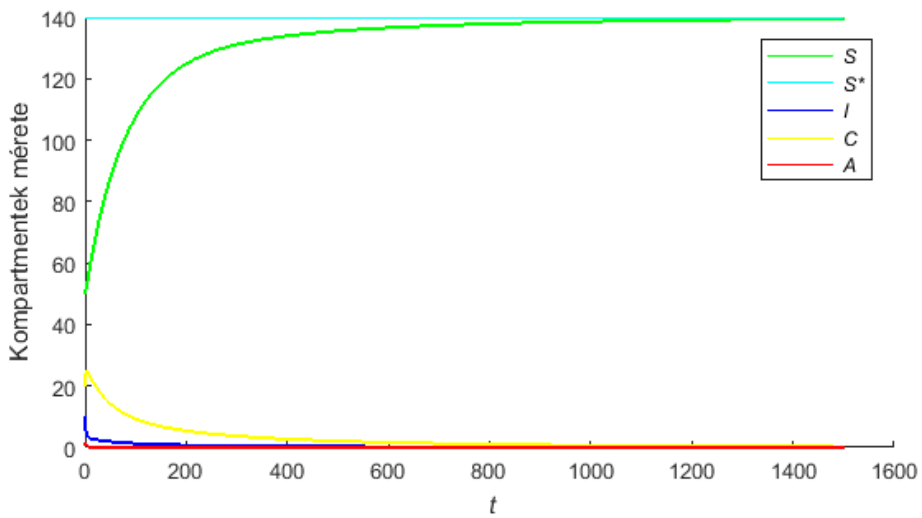
A HIV és a TBC által együttesen fertőzött egyének számára különösen fontos a megfelelő és kielégítő információ szolgáltatás, mivel ők a fertőzött egyének között a magasabb rizikófaktorú csoportba tartoznak, hiszen betegségük lefolyása gyors és a társadalom számára sokkal veszélyesebbek a fertőzőképességük szempontjából.

Megjegyzem, hogy minden ábrán jelzem a kiszámolt egyensúlyi helyzetek értékét, ezzel láttatva a konvergenciát.

A β kapcsolati ráta változtatása

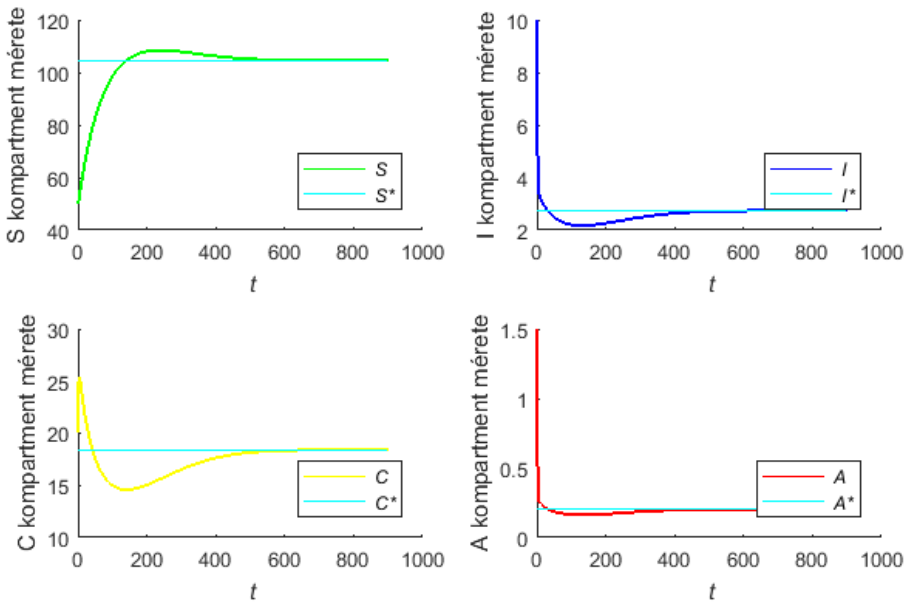
Mindkét modell esetén megfigyelhető, hogy a β kapcsolati ráta változtatása jelentős eredményekre vezet. A kapcsolati rátát csökkenthetjük az egészséges emberek körében figyelemfelhívó programok szervezésével, plakátok, internetes reklámok segítségével, mely során értesülhetnek a járványok létezéséről és a megelőzés fontosságáról és lehetőségeiről. A fertőzött egyének figyelmét is érdemes felhívni felelősségükre és tudatosítani bennük fertőzéses betegségük komolyságát.

A HIV modell esetén a β paraméter változtatásának hatását $\Lambda = 2$; $\eta_C = 0{,}04$; $\eta_A = 1{,}3$; $\mu = 1/70$, $\rho = 0{,}1$; $\phi = 0{,}7$; $\omega = 0{,}09$; $\alpha = 0{,}33$; $d = 0{,}99$ paraméter értékek és $(S, I, C, A) = (50; 10; 20; 1{,}5)$ kezdeti feltétel mellett vizsgálom. A 4.1–4.3 ábrákon jól látszik, hogy β kis változtatásával az R_0 értékek jelentősen változnak, így az egyes kompartmentek mérete is változik. A 4.1 ábrán megfigyelhető, hogy a járvány egy idő után kihal, ugyanis ez esetben $R_0 < 1$.

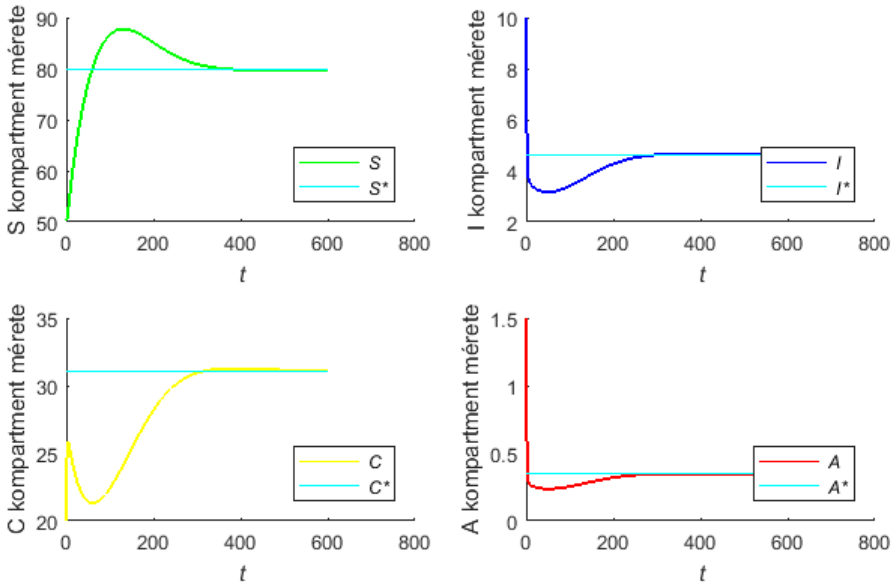


4.1. ábra. A HIV modell $\beta = 0{,}0009$ és $R_0 = 0{,}9281$ esetén.

A 4.2 és a 4.3 ábra összehasonlítása során észrevehető, hogy a kisebb R_0 értékhez a társadalom szempontjából kedvezőbb endemikus egyensúlyi helyzetek társulnak; az egészségesek többen lesznek, míg a fertőzött egyének csoportjainak mérete kisebb értékekhez fog konvergálni.



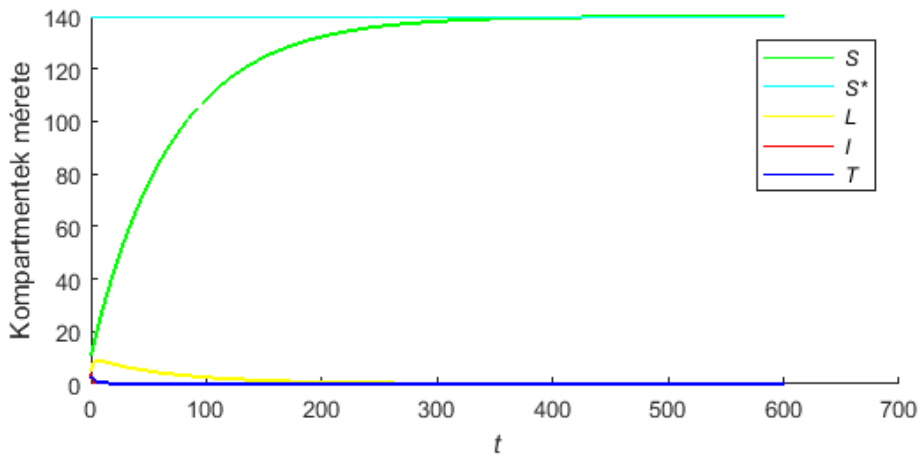
4.2. ábra. A HIV modell $\beta = 0{,}0013$ és $R_0 = 1{,}3406$ esetén.



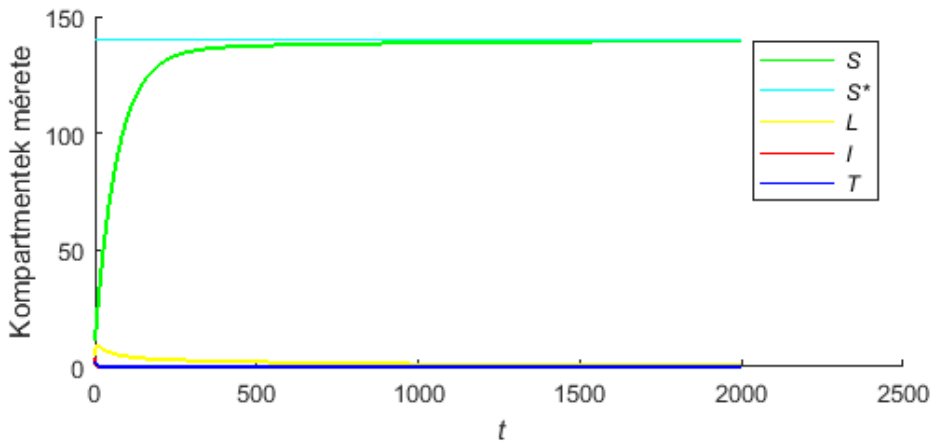
4.3. ábra. A HIV modell $\beta = 0{,}0017$ és $R_0 = 1{,}7530$ esetén.

A TBC modell esetén β változtatását $\Lambda = 2$; $\rho_1 = 0{,}5$; $\mu = 1/70$; $l = 0{,}8$; $\delta = 0{,}03$; $\rho = 0{,}7$; $\gamma = 0{,}7$; $d = 0{,}03$ paraméter értékek és $(S, I, C, A) = (11; 5; 4; 2)$ kezdeti feltétel mellett vizsgálom. Ebben az esetben egy endemikus egyensúlyi helyzethez és két betegségmentes egyensúlyi helyzethez kapcsolódó ábrát mutatok be.

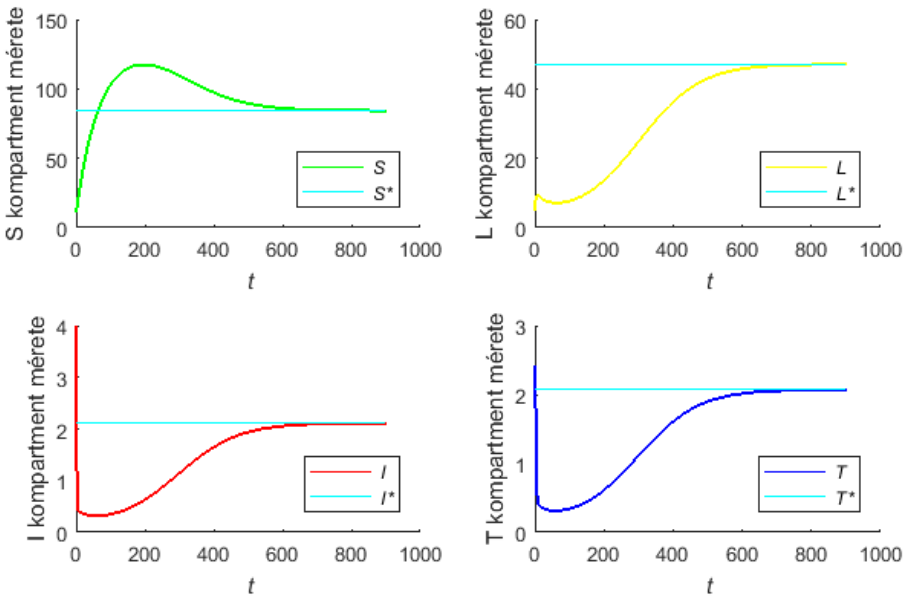
A 4.4 és a 4.5 ábra összehasonlításával látható, hogy kisebb R_0 érték esetén a járvány már körülbelül 200 év alatt kihal, míg a másik esetben ehhez akár 4-szer annyi időre is szükség van.



4.4. ábra. A TBC modell $\beta = 0{,}0004$ és $R_0 = 0{,}2214$ esetén.



4.5. ábra. A TBC modell $\beta = 0{,}0017$ és $R_0 = 0{,}9411$ esetén.



4.6. ábra. A TBC modell $\beta = 0{,}003$ és $R_0 = 1{,}6607$ esetén.

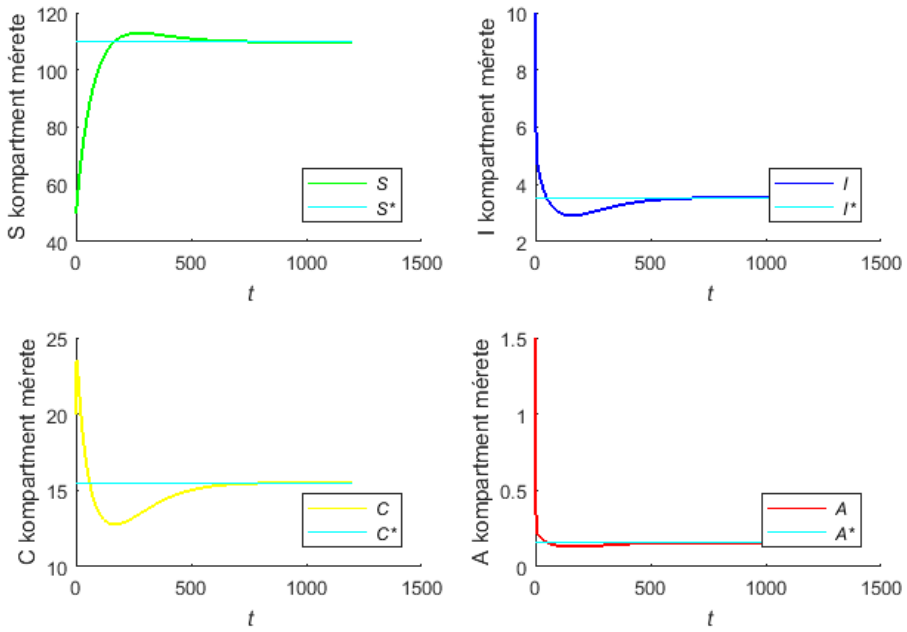
A 4.6 ábrán megfigyelhető, hogy $R_0 > 1$ esetén a TBC modell a kiszámolt endemikus egyensúlyi helyzetekhez konvergál.

A kezelésben részesülők arányának változtatása

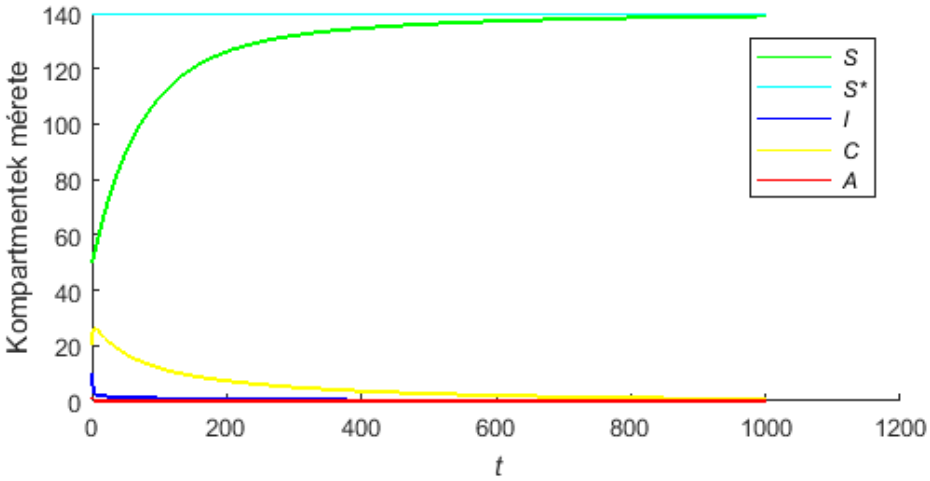
Már ismert, hogy ha az elemi reprodukciós szám értékét sikerül 1 alá szorítani, akkor a modell a betegségmentes egyensúlyi helyzethez fog konvergálni. Erre több esélyes lehetőség is kínálkozik. Ebben az alfejezetben bemutatom, hogy a kezelésekre érdemes lehet nagyobb hangsúlyt fektetni. Ennek módszeréül szolgálhat, hogy a magasabb kockázati csoportba tartozó egyének számára gyakoribb szűrővizsgálatokat biztosítanak, ami által a kezelést időben elkezdhetik és a szegényebb országokban, ahol nem, vagy csak kevéssé elérhető a kezelés, ott fejlesztik a rendszert. Továbbá akiket már kezelnek, fontos megismertetni velük és mélyen tudatosítani bennük, hogy ezen komoly betegségek kezelése szigorú fegyelmet igényel és a saját és a társadalom érdeke is, hogy helyesen folytassák.

A HIV modell esetén a ϕ és az ω paraméterek változtatásának hatását vizsgálom. A ϕ azt jelzi, hogy az AIDS tünet nélküli $I(t)$ csoportba tartozó HIV-fertőzött egyének mekkora arányban részesülnek kezelésben, ami növelhető a gyakoribb szűrővizsgálatokkal, ezáltal a korai felismeréssel és az ART kezelés megkezdésével. Az ω paraméter mutatja, hogy milyen rátával nem tartják be a

kezelt egyének a kezelés menetét. Mindezt $\Lambda = 2$; $\beta = 0{,}0009$; $\eta_C = 0{,}04$; $\eta_A = 1{,}3$; $\mu = 1/70$, $\rho = 0{,}1$; $\alpha = 0{,}33$; $d = 0{,}99$ paraméter értékek és $(S, I, C, A) = (50; 10; 20; 1{,}5)$ kezdeti feltétel mellett vizsgálom.



4.7. ábra. A HIV modell $\phi = 0{,}5$; $\omega = 0{,}1$ és $R_0 = 1{,}2753$ esetén.

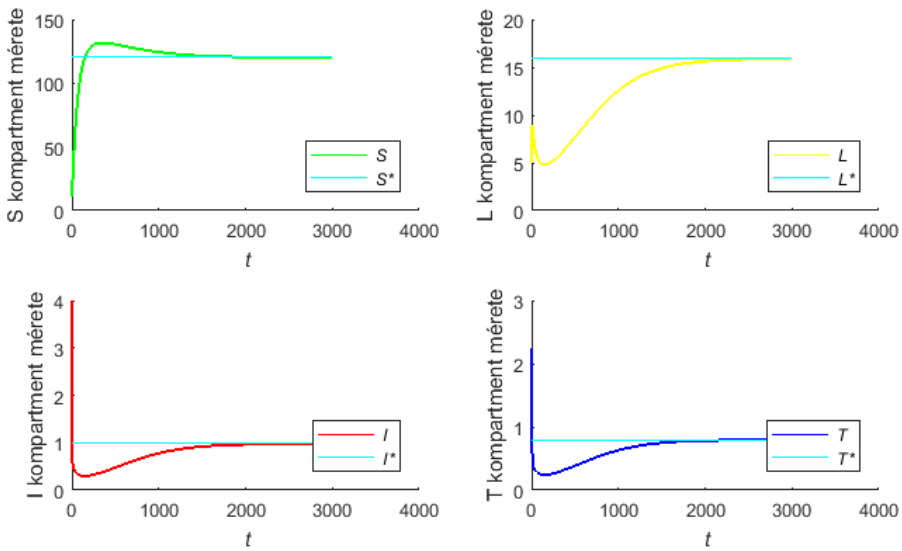


4.8. ábra. A HIV modell $\phi = 0{,}7$; $\omega = 0{,}05$ és $R_0 = 0{,}8759$ esetén.

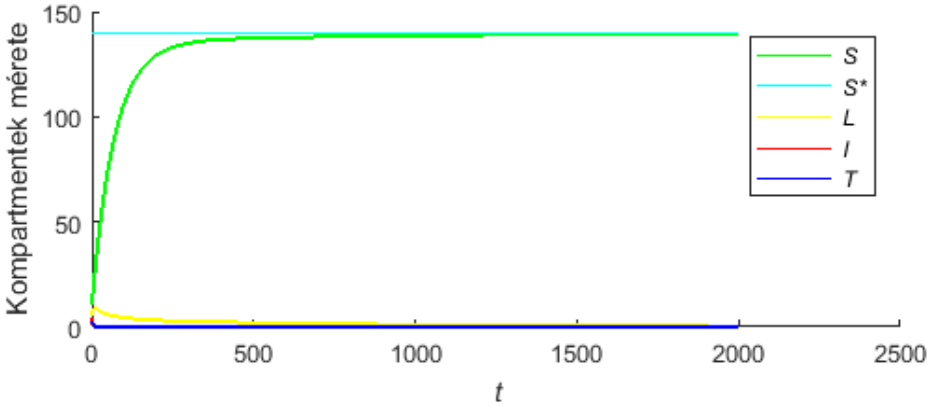
A 4.7 és a 4.8 ábra összehasonlításával megfigyelhető, hogy az AIDS tünetekkel nem rendelkező egyének kezelési arányában (ϕ) való növekedés és a

kezelést helytelenül végzők arányában (ω) való csökkenés pozitív hatással van a járvány kihalásának szempontjából.

A TBC modell esetén ρ és γ változtatásának hatásait vizsgálom $\Lambda = 2$; $\beta = 0{,}0017$ $\rho_1 = 0{,}5$; $\mu = 1/70$; $l = 0{,}8$; $\delta = 0{,}03$; $d = 0{,}03$ paraméter értékek és $(S, I, C, A) = (11; 5; 4; 2)$ kezdeti feltétel mellett. A ρ paraméter a sikeresen kezelt egyének arányát mutatja, míg a γ paraméter a kezelésben részesülő aktív TBC fertőzöttek arányát jelöli. A kezelt aktív TBC fertőzöttek aránya növelhető lehet a szegény országokban való egészségügyi fejlesztésekkel, civil szervezetek pénzügyi támogatásával. A 4.9 és 4.10 ábrán megfigyelhető a kezelésekkel kapcsolatos ráták növelésének pozitív hatása.



4.9. ábra. A TBC modell $\rho = 0{,}6$; $\gamma = 0{,}5$ és $R_0 = 1{,}1639$ esetén.



4.10. ábra. A TBC modell $\rho = 0{,}7$; $\gamma = 0{,}7$ és $R_0 = 0{,}9411$ esetén.

5. fejezet

Összefoglalás

A dolgozatban láthattuk külön a HIV és a TBC modell egy-egy lehetséges felépítését, az egyensúlyi helyzeteik kiszámítását, stabilitásvizsgálatát és az elemi reprodukciós szám meghatározó szerepét. A két különállóan vizsgált modell együttesen is tanulmányozható, ahogy ezt Cristiana J. Silva és Delfim F. M. Torres *A TB-HIV/AIDS coinfection model and optimal control treatment* című [10] cikkükben kifejtik. Mivel a két fertőzéses betegség nagy mértékben összefügg, így érdemesnek látták egy közös TBC-HIV/AIDS modell felállítását, melyre alkalmazzák az "optimal control" elméletet, azt célul véve, hogy az aktív TBC és HIV fertőzöttek számát minimalizálják.

A szimulációk során megfigyelhető volt, hogy néhány paraméter változtatásával elérhetővé válhat akár a járvány kihalása is. Ezek valószínűleg a fejlődő régiókban lennének célravezetőek, hiszen ott az oktatás és az egészségügy alacsony színvonalú és a járványoknak ez nagy mértékben kedvez. A matematikai modellezés világunk fontos részét képezi. Mivel a világ erőforrásai végesek, a számítógépes szimulációk fontos szerepet játszhatnak a döntéshozatalban, hogy mely intervenciókra érdemes költeni egy kormánynak vagy egy szervezetnek. A járványterjedés napjainkban igen komoly kérdés, hiszen emberi életek múlnak rajta, és már 12 óra alatt eljuthatunk Londonból Tokióba. Új járvány kialakulására való minél gyorsabb és hatékonyabb reakcióban fontos szerepe lehet a matematikai modellezésnek.

Irodalomjegyzék

[1] World Health Organization, *Tuberculosis*
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/

[2] Természet Világa című folyóirat, 145. évfolyam, 2. szám, 2014. február
http://www.termeszetvilaga.hu/szamok/tv2014/tv1402/mokos.html

[3] World Health Organization, *HIV/AIDS*
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/

[4] Erdei Anna – Sármay Gabriella – Prechl József: *Immunológia*, 2012.
http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/ch21s04.html

[5] Kara Rogers – Annie Dude – Keith Dorwick – Robert Siliciano: *AIDS*, Encyclopedia Britannica, 2018.
https://www.britannica.com/science/AIDS#ref750986

[6] U.S. Department of Health and Human Services, *The Stages of HIV Infection*, 2017. és *When to Start Antiretroviral Therapy*, 2018.
https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/the-stages-of-hiv-infection
https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/52/when-to-start-antiretroviral-therapy

[7] Epidemiológiai Információs Hetilap, 24. évfolyam 12. szám, 2017.
http://epa.oszk.hu/00300/00398/00722/pdf/EPA00398_epinfo_2017_12.pdf

[8] University of Oxford, News, *HIV pandemic's origins located*, 2014.
http://www.ox.ac.uk/news/2014-10-03-hiv-pandemics-origins-located

[9] Müller Viktor: *A HIV járvány eredete*, Élet és Tudomány folyóirat, 2012/1-es szám, 8–10. oldal

[10] Cristiana J. Silva – Delfim F. M. Torres: *A TB-HIV/AIDS coinfection model and optimal control treatment*, 2015.
https://arxiv.org/pdf/1501.03322.pdf

[11] U.S. Department of Health and Human Services, *HIV Treatment: The Basics*, 2018.
https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/51/hiv-treatment--the-basics

[12] International Association of Providers of AIDS Care szervezet felhívó projektje, *What Is Antiretroviral Therapy (ART)?*
http://www.aidsinfonet.org/fact_sheets/view/403

[13] Peter Piot – Sarah Russell – Heidi Larson: *Good Politics, Bad Politics: The Experience of AIDS*, 2007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2040384/

[14] The Guardian, *South African minister who championed food to treat Aids dies*, 2009.
https://www.theguardian.com/world/2009/dec/16/dr-beetroot-dies-south-africa

[15] Harvard University blog, Joshua Busby: *Global AIDS Policy in the Age of Obama*, 2009.
http://blogs.harvard.edu/politicshiv/

[16] Terrence Higgins Trust jótékonysági szervezet 1990-es évekről szóló összefoglalója
http://www.tht.org.uk/our-charity/Our-work/Our-history/1990s

[17] The Mercury Phoenix Trust jótékonysági szervezet bemutatkozó oldala
http://www.mercuryphoenixtrust.com/site/aboutus

[18] Tulassay Zsolt: *A belgyógyászat alapjai 1.*, Medicina Könyvkiadó, 2010.
https://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/2011_0001_524_A_belgyogyaszat_alapjai_1/ch03s07.html

[19] James McIntosh: *All you need to know about tuberculosis*, Medical News Today, 2017.
https://www.medicalnewstoday.com/articles/8856.php

[20] I. Barberis – N.L. Bragazzi – L. Galluzzo – M. Martini: *The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus*, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432783/

[21] Virginia S. Daniel – Thomas M. Daniel: *Old Testament Biblical References to Tuberculosis*, Clinical Infectious Diseases, 29. kötet, 6. szám, 1557–1558. oldal, 1999.
https://academic.oup.com/cid/article/29/6/1557/308208

[22] Bősze Szilvia: *A fehér pestis Egy visszatérő ősi ellenfél*, Természet világa, 144. évfolyam, 7. szám., 2013.
http://www.termeszetvilaga.hu/szamok/tv2013/tv1307/bosze.html

[23] Cristiana J. Silva – Delfim F. M. Torres: *Global Stability for HIV/AIDS model*, 2017.
https://www.researchgate.net/publication/316270086_Global_stability_for_a_HIVAIDS_model

[24] O. Diekmann – J.A.P. Heesterbeek – M.G. Roberts: *The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models*, 2009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871801/

[25] Herbert W. Hethcote: *The Mathematics of Infectious Diseases*, 2000.
http://leonidzhukov.net/hse/2014/socialnetworks/papers/2000SiamRev.pdf

[26] Tóth János – Simon L. Péter: *Differenciálegyenletek, Bevezetés az elméletbe és az alkalmazásokba*, 174–176. oldal, Typotex Kiadó, 2009.

[27] Junli Liu – Tailei Zhang: *Global stability for a tuberculosis model*, Mathematical and Computer Modelling 54. szám, 836–845. oldal, 2011.
https://ac.els-cdn.com/S0895717711001932/1-s2.0-S0895717711001932-main.pdf?_tid=56e0a256-3628-45f3-8f58-387966e6e29f&acdnat=1523117985_c78ade0bb4babe7350d9b8351e3b0a03

Függelék

A modellvizsgálat során használt Matlab (R2017) kódok:

HIV modell

A megoldás meghatározása és ábrázolása (megoldas.m)

Először kiszámoljuk az elemi reprodukciós számot és annak értékétől függően ábrázoljuk a megoldást. $R_0 < 1$ esetén egy ábrán ábrázoljuk a négy kompartment méretének alakulását, mivel I^*, C^* és A^* csoportok mérete nullához fog tartani. $R_0 \geq 1$ esetén négy külön ábrán ábrázoljuk a négy kompartment méretének változását.

```
function Z = megoldas(start,endd,llambda,beta,etac,etaa
   ,mu,rho,phi,omega,alpha,d,IC)
Z = [];
lambda = calclambda(beta,etac,etaa,IC);
par = [llambda,lambda,beta,etac,etaa,mu,rho,phi,omega,
   alpha,d];
R = reprod(llambda,beta,etac,etaa,mu,rho,phi,omega,
   alpha,d);
if R<1
    for (i=start:endd)
    options = odeset('RelTol',1e-10,'AbsTol',1e-10);
    [t y] = ode45(@egy_rendszer,[i i+1],IC,options,par)
       ;
    lambda = calclambda(beta,etac,etaa,y(end,:));
    par(2) = lambda;
    IC=y(end,:);
    Z = vertcat(Z,[t y]);
```

```
    end
    close all;
    clf;
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,2),'g','linewidth',1.2);
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+llambda/mu,'c');
    plot(Z(:,1),Z(:,3),'b','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,4),'y','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,5),'r','linewidth',1.2)
    legend('\it S','\it S*','\it I','\it C','\it A','
       Interpreter','tex')
    xlabel('\it t','Interpreter','tex')
    ylabel('Kompartmentek merete')
    hold off
else
    for (i=start:endd)
    options = odeset('RelTol',1e-10,'AbsTol',1e-10);
    [t y] = ode45(@egy_rendszer,[i i+1],IC,options,par)
       ;
    lambda = calclambda(beta,etac,etaa,y(end,:));
    par(2) = lambda;
    IC=y(end,:);
    Z = vertcat(Z,[t y]);
    end
    endemic=calcendemic(llambda,beta,etac,etaa,mu,rho,
       phi,omega,alpha,d);
    close all;
    clf;
    figure
    subplot(2,2,1)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,2),'g','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(1),'c')
    legend('\it S','\it S*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
```

```
    ylabel('S kompartment merete');
    hold off
    subplot(2,2,2)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,3),'b','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(2),'c')
    legend('\it I','\it I*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
    ylabel('I kompartment merete');
    hold off
    subplot(2,2,3)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,4),'y','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(3),'c')
    legend('\it C','\it C*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
    ylabel('C kompartment merete');
    hold off
    subplot(2,2,4)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,5),'r','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(4),'c')
    legend('\it A','\it A*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
    ylabel('A kompartment merete');
    hold off
end
```

A λ fertőződési ráta (calclambda.m)

```
function lambda = calclambda(beta,etaa,etac,v)
lambda = beta*(v(2)+etaa*v(3)+etac*v(4));
end
```

A differenciálegyenlet-rendszer (egy_rendszer.m)

```
function dydt=egy_rendszer(t,y,par)

llambda = par(1);
lambda = par(2);
beta = par(3);
etac = par(4);
etaa = par(5);
mu = par(6);
rho = par(7);
phi = par(8);
omega = par(9);
alpha = par(10);
d = par(11);

dydt = zeros(4,1);

dydt(1) = llambda-lambda*y(1)-mu*y(1);
dydt(2) = lambda*y(1)-(rho+phi+mu)*y(2)+omega*y(3)+
   alpha*y(4);
dydt(3) = phi*y(2)-(omega+mu)*y(3);
dydt(4) = rho*y(2)-(alpha+mu+d)*y(4);
```

Az elemi reprodukciós szám (reprod.m)

```
function R = reprod(llambda,beta,etac,etaa,mu,rho,phi,
   omega,alpha,d)
R = (llambda*beta*((alpha+mu+d)*(omega+mu)+etac*phi*(
   alpha+mu+d)+etaa*rho*(omega+mu)))/(mu*(rho+phi+mu)*(
   omega+mu)*(alpha+mu+d)-mu*alpha*rho*(omega+mu)-mu*
   omega*phi*(alpha+mu+d));
end
```

Az egyensúlyi helyzetek (calcendemic.m)

Az egyensúlyi helyzeteket külön számoljuk, hogy a kódok áttekinthetőbbek legyenek.

```
function endemic=calcendemic(llambda,beta,etac,etaa,mu,
   rho,phi,omega,alpha,d)
    xi1=alpha+mu+d;
    xi2=omega+mu;
    xi3=rho+phi+mu;
    D=(alpha+mu+d)*(omega+mu)*(rho+phi+mu)-omega*phi*(
       alpha+mu+d)-alpha*rho*(omega+mu);
    N=beta*(xi1*xi2+etac*phi*xi1+etaa*rho*xi2);

    endemic(1)=D/N;
    endemic(2)=(xi1*xi2*(llambda*N-mu*D))/(N*D);
    endemic(3)=(xi1*phi*(llambda*N-mu*D))/(N*D);
    endemic(4)=(xi2*rho*(llambda*N-mu*D))/(N*D);
end
```

TBC modell

A megoldás meghatározása és ábrázolása (megoldas2.m)

```
function Z = megoldas2(start,endd,llambda,beta,rho1,mu,
   l,delta,rho,gamma,d,IC)
Z = [];
lambda = calclambda2(beta,rho1,IC);
par = [llambda,lambda,beta,rho1,mu,l,delta,rho,gamma,d
   ];
R = reprod2(llambda,beta,rho1,mu,l,delta,rho,gamma,d);
if R<1
    for (i=start:endd)
    options = odeset('RelTol',1e-10,'AbsTol',1e-10);
    [t y] = ode45(@egy_rendszer2,[i i+1],IC,options,par
       );
    lambda = calclambda2(beta,rho1,y(end,:));
    par(2) = lambda;
    IC=y(end,:);
    Z = vertcat(Z,[t y]);
```

```
    end
    close all;
    clf;
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,2),'g','linewidth',1.2);
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+llambda/mu,'c');
    plot(Z(:,1),Z(:,3),'y','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,4),'r','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,5),'b','linewidth',1.2)
    legend('\it S','\it S*','\it L','\it I','\it T','
       Interpreter','tex')
    xlabel('\it t','Interpreter','tex')
    ylabel('Kompartmentek merete')
    hold off
else
    for (i=start:endd)
    options = odeset('RelTol',1e-10,'AbsTol',1e-10);
    [t y] = ode45(@egy_rendszer2,[i i+1],IC,options,par
       );
    lambda = calclambda2(beta,rho1,y(end,:));
    par(2) = lambda;
    IC=y(end,:);
    Z = vertcat(Z,[t y]);
    end
    endemic=calcendemic2(llambda,beta,rho1,mu,l,delta,
       rho,gamma,d);
    close all;
    clf;
    figure
    subplot(2,2,1)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,2),'g','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(1),'c')
    legend('\it S','\it S*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
```

```
    ylabel('S kompartment merete');
    hold off
    subplot(2,2,2)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,3),'y','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(2),'c')
    legend('\it L','\it L*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
    ylabel('L kompartment merete');
    hold off
    subplot(2,2,3)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,4),'r','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(3),'c')
    legend('\it I','\it I*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
    ylabel('I kompartment merete');
    hold off
    subplot(2,2,4)
    hold on
    plot(Z(:,1),Z(:,5),'b','linewidth',1.2)
    plot(Z(:,1),Z(:,1).*0+endemic(4),'c')
    legend('\it T','\it T*','Interpreter','tex','
       location','southeast');
    xlabel('\it t','Interpreter','tex');
    ylabel('T kompartment merete');
    hold off
end
```

A λ fertőződési ráta (calclambda2.m)

```
function lambda = calclambda2(beta,rho1,y)
lambda = beta*(y(3)+rho1*y(4));
end
```

A differenciálegyenlet-rendszer (egy_rendszer2.m)

```
function dydt=egy_rendszer2(t,y,par)

llambda = par(1);
lambda = par(2);
beta = par(3);
rho1 = par(4);
mu = par(5);
l = par(6);
delta = par(7);
rho = par(8);
gamma = par(9);
d = par(10);

dydt = zeros(4,1);

dydt(1) = llambda-lambda*y(1)-mu*y(1);
dydt(2) = l*lambda*y(1)-(mu+delta)*y(2)+rho*y(4);
dydt(3) = (1-l)*lambda*y(1)+delta*y(2)-(mu+d+gamma)*y
   (3);
dydt(4) = gamma*y(3)-(mu+rho)*y(4);
```

Az elemi reprodukciós szám (reprod2.m)

```
function R = reprod2(llambda,beta,rho1,mu,l,delta,rho,
   gamma,d)
R = ((mu+rho+gamma*rho1)*(beta*(llambda/mu)*(mu*(1-l)+
   delta)))/((mu+delta)*(mu+d+gamma)*(mu+rho)-delta*
   gamma*rho);
end
```

Az egyensúlyi helyzetek (calcendemic2.m)

```
function endemic=calcendemic2(llambda,beta,rho1,mu,l,
   delta,rho,gamma,d)
    R = reprod2(llambda,beta,rho1,mu,l,delta,rho,gamma,
       d);
```

```
    a1=(beta*(mu+rho+gamma*rho1))/(mu+rho);

    endemic(3)=(mu*(mu+rho))/(beta*(mu+rho+gamma*rho1))
       *(R-1);
    endemic(1)=llambda/(a1*endemic(3)+mu);
    endemic(2)=(((l*a1*llambda)/(a1*endemic(3)+mu))*
       endemic(3)+((rho*gamma*endemic(3))/(mu+rho)))/(
       mu+delta);
    endemic(4)=(gamma/(mu+rho))*endemic(3);
end
```