NYILATKOZAT

Név: Dorner Fanni Szonja

ELTE Természettudományi Kar, szak: Alkalmazott matematikus

NEPTUN azonosító: B8MDFC

Szakdolgozat címe:
Járványterjedési Modellek és Kvalitatív Vizsgálatuk

A **szakdolgozat** szerzőjeként fegyelmi felelősségem tudatában kijelentem, hogy a dolgozatom önálló szellemi alkotásom, abban a hivatkozások és idézések standard szabályait következetesen alkalmaztam, mások által írt részeket a megfelelő idézés nélkül nem használtam fel.

Budapest, 2020. dec. 29.

Dorner Fanni Szonja

a hallgató aláírása

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Természettudományi Kar

Dorner Fanni Szonja

Járványterjedési modellek és kvalitatív vizsgálatuk

Témavezető:

Faragó István

Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék

Budapest, 2020

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Faragó Istvánnak, a rengeteg segítségért, melyet egyetemi éveim alatt kaptam tőle. Köszönöm, hogy hitt bennem és mindvégig támogatott. Hasznos tanácsai nélkül ez a szakdolgozat nem jöhetett volna létre.
Köszönöm családomnak, hogy mindvégig támogattak és mellettem álltak tanulmányaim során.

Tartalomjegyzék

1. Motiváció **3**

2. Járványterjedési modellek alapjai **5**

2.1. SIR modell 5

2.1.1. SIR modell kvalitatív tulajdonságai 7

3. Malária terjedési modellje **10**

3.1. Ross modell 11

3.1.1. Ross modell egyensúlyi pontja 12

3.1.2. Ross modell kvalitatív tulajdonságai 14

3.2. Kiterjesztett modell 15

3.2.1. Kiterjesztett modell értelmezése 17

3.2.2. Kiterjesztett modell kvalitatív tulajdonságai 19

3.2.3. Egyensúlyi pont létezése 23

4. Numerikus szimulációk **26**

4.1. Korlátosság 26

4.2. Antitest arány hatása 29

5. Összefoglaló **32**

Hivatkozások **34**

1. fejezet

Motiváció

Az elmúlt hónapok történései minden laikus számára megmutatták, hogy a modern tudomány ellenére, a mai kor embere sem védett minden betegséggel szemben. Mivel egyes betegségek drasztikusan csökkenthetik a népességet, ezért rendkívül fontos, hogy megértsük azok terjedési mechanizmusát. A járványterjedési modellek a populációdinamikai modellek közé tartoznak, s jól jellemezhetőek differenciálegyenletek segítségével. Ezen modellek egy esetleges járvány kitörését is előre jelezhetik, amely segíthet további védekezési intézkedések időben történő bevezetésében, ezzel megelőzve a járványt.

Minden matematikai modellnek tükröznie kell a jelenség fő jellemző tulajdonságait. Mivel a differenciálegyenletekben a betegséget leíró ismeretlen függvények az egyének számát vagy sűrűségét adja meg, ezért egy megbízható modellnek csak nemnegatív megoldása lehet. Ezért egyik fő elvárásunk a modellel szemben a nemnegativitás tulajdonsága, ami azt jelenti, hogy ha a kiindulási adatok nemnegatívak, akkor a modell megoldása sem negatív. Ezen kívül megköveteljük, hogy az összpopuláció az idő előrehaladtával ne nőjön ki a végtelenbe, hanem felülről korlátos maradjon egy, a folyamatra jellemző állandóval.

A dolgozat három részből áll, melyek közül az első részben a járványterjedés alapjaiként emlegetett SIR modellt, és annak nemnegativitási tulajdonságát mutatjuk be. A járványterjedési modellek tanulmányozása alatt a gazda-hordozó modellek keltették fel a figyelmem, azon belül is a malária terjedési modelljei. Míg az SIR modell esetében a fertőzés átadása közvetlen módon történik, addig az utóbbi esetben közvetett módon, egy úgynevezett hordozó (malária esetében szúnyogok) segítségével.
Mivel a malária mai napig az egyik leggyakrabban előforduló betegség a világon, mely

ellen nincs hatékony védőoltás, így fontosnak éreztem megérteni egy ilyen típusú fertőzés terjedési mechanizmusát. Ezen túlmenően célul tűztem ki a modellek mélyebb megismerését, azok numerikus megoldásának lehetőségeinek vizsgálatát, illetve a diszkretizációval felépített numerikus modellek vizsgálatát.

A következő fejezetben bemutatjuk a malária terjedés alapmodelljét a Ross modellt, és annak kvalitatív tulajdonságait. Megvizsgáljuk mind a betegség-mentes, mind az endémiás egyensúlyi pont stabilitását. A modell hiányosságainak kiküszöbölése érdekében a fejezet második felében áttérünk a kiterjesztett Ross modellre. Erre a kiterjesztett modellre sikeresen bebizonyítottuk a nemnegativitási tulajdonságot, mely bizonyítás idén jelent meg a Springer, Advances in High Performance Computing c. kiadványában [2]. Ebben a cikkben a felső korlátosságot csak egy szigorúbb feltétel mellett tudtuk felírni: elvártuk, hogy a kezdeti időpontban az össznépesség kisebb legyen, mint a felső korlát, nevezetesen a születés szám és a halálozási ráta aránya. Azóta ezen a feltételen sikerült enyhíteni, és ez az eredmény a [9] cikkben került publikálásra.

Az utolsó fejezetben a két malária terjedési modell korlátossági tulajdonságait Matlab segítségével numerikusan ellenőrizzük. Korábban a TDK munkám keretein belül már foglalkoztam azzal, hogy az antitest arány növelése hogyan hat a fertőzhető emberek számának alakulására. Ennek folytatásaként a dolgozat végén numerikus szimulációk segítségével megvizsgáljuk, hogy az antitestek fokozott jelenléte milyen hatással van a járványgörbe alakjára. Látni fogjuk, hogy a lappangók, a fertőző és a retirált osztályban lévő emberek száma jelentősen csökken az antitest arány növelésével, tehát a járványgörbe ellaposodik.

Bár napjainkban a koronavírus és annak terjedése áll a közvélemény figyelmének középpontjában, az előrejelzések egyértelműen a hasonló járványok elszaporodását jelzik. A klímaváltozás okozta természeti károsodás (pl. a globális felmelegedés) hatására sajnálatosan a malária járványszerű elterjedése is fenyegető. Ezért bízok abban, hogy munkámmal hozzá tudtam járulni a jelenség megértéséhez, és esetleg a szükséges prevencióhoz is.

2. fejezet

Járványterjedési modellek alapjai

A fertőzések átadását alapvetően két csoportra bonthatjuk: lehet közvetlen, ahol a betegség direkt módon emberről emberre terjed (például influenza), illetve közvetett, ahol a betegség átadása nem közvetlen módon történik, hanem egy úgynevezett hordozó segítségével. Emiatt az ilyen típusú modelleket szokás gazda-hordozó modelleknek is nevezni. Erre a típusú terjedésre tipikus példa a malária terjedése.
Ebben a fejezetben bemutatjuk az SIR modellt, amely a járványterjedési modellek alap modelljének tekinthető, majd a későbbiekben a közvetlen típusú modellről áttérünk két, közvetett típusú modellre, melyek a malária terjedését írják le.

2.1. SIR modell

Kermack[1] és McKendrick[2] 1927-ben felírta a legáltalánosabb epidemiológiai modellt, az SIR-modellt [12]. Ebben a teljes népesség (N) három osztályra oszlik:

(S) (susceptibles): A fogékonyak osztálya. Ők képesek megfertőződni, s átkerülni a fertőzőek osztályába.

(I) (infectives): A fertőzőek osztálya, azaz önmaguk fertőzöttek és képesek megfertőzni az *(S)* osztály egyedeit. Ők kerülhetnek át a retiráltak osztályába.

(R) (removed): Ebben az osztályban vannak az úgynevezett retiráltak. Ők azok, akik immunissá váltak vagy meghaltak, ezáltal nem képesek továbbadni a fertőzést.

[1] William Ogilvy Kermack (1898-1970): skót biokémikus
[2] Anderson Gray McKendrick (1876-1943): skót katonai orvos

Fontos megjegyeznünk, hogy ez a modell figyelmen kívül hagyja a populáció dinamikát (születés és halálozás), a fertőzöttek életkorát és a területek közötti mozgást (költözés, nyaralás) is.

A fent bevezetett jelölésekkel az egyes osztályokban lévő egyedek számának időbeli alakulását a következő közönséges differenciálegyenlet-rendszer segítségével írhatjuk le:

$$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -aS(t)I(t) \\ \dfrac{dI}{dt} = aS(t)I(t) - bI(t) \\ \dfrac{dR}{dt} = bI(t), \end{cases} \tag{2.1}$$

adott kezdeti értékekkel

$$\begin{aligned} S(0) &:= S_0 \\ I(0) &:= I_0 \\ R(0) &:= R_0, \end{aligned} \tag{2.2}$$

ahol a (ún. kapcsolati ráta) és b (felgyógyulási ráta) adott, pozitív paraméterek.

A fertőzés az előbb említett kapcsolati rátával véletlen találkozások útján történik fertőzött és fogékony személyek között, azaz egy időegység alatt $aS(t)I(t)$ ember válik fertőzhetőből fertőzötté. A fertőzésből $bI(t)$ ember gyógyul meg, tehát ennyien kerülnek át a retiráltak osztályába.
Jól látható, hogy a csoportok közötti mozgás egyirányú, melyet a következőképpen szokás felírni:

$$\text{S} \longrightarrow \text{I} \longrightarrow \text{R}$$

Ez azt jelenti, hogy a retiráltak már nem lesznek újra fertőzhetőek, azaz állandó immunitás alakul ki a szervezetben a fertőzéssel szemben.
SIR modellel írható le például a bárányhímlő, vagy a kanyaró terjedése.

2.1.1. SIR modell kvalitatív tulajdonságai

Először az (2.1) SIR modell egy alapvető tulajdonságát látjuk be.
Rendezzük az első egyenletet az alábbi alakra

$$\frac{S'(t)}{S(t)} = -aI(t).$$

Ennek egyértelműen tudjuk a megoldását:

$$S(t) = S(0)\exp\left(-a\int_0^t I(s)ds\right). \tag{2.3}$$

Hasonlóan, a (2.1) második egyenletéből

$$\frac{I'(t)}{I(t)} = aS(t) - b,$$

melyből

$$I(t) = I(0)\exp\left(\int_0^t (aS(s) - b)ds\right). \tag{2.4}$$

Végül, (2.1) harmadik egyenletének megoldása

$$R(t) = R(0) + b\int_0^t I(s)ds. \tag{2.5}$$

(2.3)-(2.5) együttesen bizonyítják a következő tételt.

2.1.1. Tétel. *Nemnegatív kezdeti feltételek esetén a (2.1)-et leíró differenciálegyenlet-rendszer megoldása szintén nemnegatív.*

A fenti formulák azonban ennél többet is mondanak. Mivel $S(t)$ és $I(t)$ nemnegatív, (2.1) első és harmadik egyenletére adódik, hogy $S'(t) \leq 0$ és $R'(t) \geq 0$. Ebből következik az alábbi tétel.

2.1.2. Tétel. *Nemnegatív kezdeti feltételekkel a (2.1)-et leíró differenciálegyenlet-rendszer $S(t)$ megoldása monoton csökkenő, míg az $R(t)$ megoldás monoton növekvő függvény.*

2.1.3. Megjegyzés. Jelölje (2.1)-ben az össznépességet $V(t)$, azaz

$$V(t) := S(t) + I(t) + R(t).$$

Mivel az egyenletek összege (2.1)-ben $S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$, ezért $V(t) = N = const$ (ahol $const = S(0) + I(0) + R(0) = V(0)$), azaz az össznépesség állandó marad. Ezt a tulajdonságot tömegmegőrzési tulajdonságnak nevezzük.

Mivel $S(t)$ monoton csökkenő függvény, és alulról 0-val korlátos, ezért létezik határértéke $t \to \infty$ esetén, azaz létezik $\lim_{t\to\infty} S(t) = S^\star$. Analóg módon, mivel $R(t)$ monoton növekvő függvény és felülről korlátos N-nel, ezért létezik $\lim_{t\to\infty} R(t) = R^\star$.
A modell jellegéből adódóan feltételezhetjük, hogy a $t = 0$ kezdeti időpontban nincsenek retiráltak, azaz $R(0) = 0$, és ezért $N = S(0) + I(0) = S^\star + R^\star$.
A (2.5) összefüggés és $R^\star$ definíciója alapján kapjuk, hogy

$$R^\star = \lim_{t\to\infty} R(t) = b \int_0^\infty I(s)ds,$$

ami azt jelenti, hogy $\lim_{t\to\infty} I(t) = 0$, hiszen R^* véges. Továbbá,

$$\int_0^\infty I(s)ds = \frac{R^\star}{b}.$$

Másrészről pedig, felhasználva (2.3)-t és $S^\star$ definícióját

$$S^\star = \lim_{t\to\infty} S(t) = S(0)\exp\left(-a\int_0^\infty I(s)ds\right) = S(0)\exp\left(-R^\star\frac{a}{b}\right). \tag{2.6}$$

Mivel $R^\star = N - S^\star = S(0) + I(0) - S^\star$, (2.6) felírható a következő alakban

$$S^\star = S(0)\exp\left(-a\frac{S(0) + I(0) - S^\star}{b}\right). \tag{2.7}$$

Így a (2.7)-ből felírható az

$$S_{rel} = \exp\left(-\kappa(1 + \frac{I(0)}{S(0)} - S_{rel})\right) \tag{2.8}$$

egyenlőség, ahol $\kappa = \dfrac{aS(0)}{b}$ és $S_{rel} = \dfrac{S^\star}{S(0)}$. A dimenziómentes κ paraméter az úgynevezett Kermack–McKendrick paraméter [8].
Vegyük észre, hogy (2.8) egy implicit, nemlineáris egyenlet az S_{rel} ismeretlenre, a fertőzhető egyedek számának relatív változására.

2.1.4. Megjegyzés. A Kermack-McKendrick κ paraméternek van egy másik, ismertebb értelmezése. A fertőző osztály dinamikája az $I'(t)$ derivált előjelétől függ. (2.1) második egyenletéből láthatjuk, hogy az $aS(0) - b < 0$ feltétel mellett $I'(t)$ a kezdeti állapotban negatív, azaz a fertőzöttek száma csökken. Ellenkező esetben, ha $aS(0) - b > 0$,

a fertőzöttek száma nő.
Legyen $R_0 = \frac{aS(0)}{b}$, ami az úgynevezett reprodukciós szám (szokás reprodukciós rátának is nevezni). Ez a szám megmutatja, hogy egyetlen fertőzés hány új (másodlagos) fertőzést okozhat egy olyan populációban, ahol mindenki fertőzhető. Látható, hogy az R_0 és κ paraméterek egyenlőek. Ha $R_0 < 1$, akkor a modellezett betegség megszűnik, viszont ha $R_0 > 1$, akkor a fertőzés elterjed a populációban.

Vannak betegségek, melyek után az ember nem élvez immunitást, azaz a fertőző osztályból újra a fertőzhetőek osztályába kerül. Ezek az úgynevezett SIS modellek.

$$\text{S} \longrightarrow \text{I} \longrightarrow \text{S}$$

SIS modellel írható le például a nátha, vagy az agyhártyagyulladás terjedése.

Más fertőzéseknél úgynevezett inkubációs időszak fordulhat elő. Ez az az időszak, amikor az egyén bár már fertőzött, mégsem fertőz még. Ez alatt az idő alatt a lappangók osztályába kerül. Ez vezet az $SEIR$ modellekhez, mellyel például a sertés pestis terjedése írható le.

$$\text{S} \longrightarrow \text{E} \longrightarrow \text{I} \longrightarrow \text{R}$$

A következő fejezetekben ezen modellek különböző módosításait mutatjuk be gazdahordozó-modellek esetében.
A következő fejezet két részre bontható: az első felében a Ross-modell kvalitatív tulajdonságaival foglalkozunk, majd a modell hiányosságainak kiküszöbölése érdekében áttérünk a kiterjesztett Ross modellre. A kiterjesztett modell kvalitatív tulajdonságainak vizsgálata után a tételeink adta feltételeket ellenőrizzük numerikusan.

3. fejezet

Malária terjedési modellje

A malária főleg a trópusi és szubtrópusi régióban előforduló betegség, beleértve Ázsiát, Szubszaharai Afrikát és Latin-Amerikát. Világszinten a malária okozza a legtöbb közegészségügyi problémát, mai napig évente 200 millió ember fertőződik meg világszerte, ezek közül a halálos kimenetelűek száma fél millió. Az 5 évesnél fiatalabb gyermekek a legérintettebbek, az összes malária okozta halálozás közel 70%-át ők teszik ki [7].

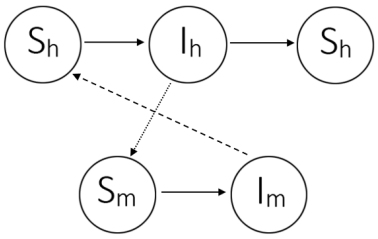
A maláriát négy különböző egysejtű csoportba tartozó *Plasmodium* valamelyik parazita faja (*P. falciparum, P.vivax, P. ovale, P. malariae*) okozhatja, és az *Anopheles szúnyog* (malériaszúnyog) nőstényei terjesztik. Ez a négy Plasmodium faj kizárólag embert fertőz, de léteznek más gerinces csoportokra (majmok, rágcsálók, madarak) specializálódott Plasmodium fajok, melyeknek hasonló életciklusa van. Ezek emberre nem veszélyesek [6].

Ha egy nőstény malériaszúnyog fertőzött egyedet csíp meg, a felszívott vérrel együtt a parazita is bejut a szervezetébe. Mivel csípéskor a szúnyogok nemcsak vért szívnak ki áldozatuk testéből, hanem nyálukat is befecskendezik, ezért a következő csípéssel a parazitákat a másik egyedbe juttatják. A fertőző csípés után általában 10-15 nappal később jelennek meg a tünetek. Az első tünetek - láz, fejfájás és hidegrázás - enyhék lehetnek, és nehéz őket felismerni malériaként. Ha nem kezelik 24 órán belül, a malária súlyos betegséggé válhat, gyakran halálhoz vezethet.

Nincs ellene védőoltás, ezért elengedhetetlen a gazda-parazita biológia hatékony matematikai leírása.

3.1. Ross modell

Régen úgy gondolták, hogy a malária oka a mocsarak káros kigőzölgése, (innen ered neve is: az olasz "*mal aria*", jelentése rossz levegő). Ronald Ross[1] rávilágított a moszkitók szerepére a malária terjedésében, melyért 1902-ben orvostudományi Nobel-díjat is kapott. Maga Ross fontosnak tartotta az epidemiológia matematikáját, ezért bevezetett egy differenciálegyenlet-rendszert a malária terjedés dinamikájának leírására [13]. Ross modelljében az ember-, és szúnyogpopuláció méretét állandónak tekintjük. Mindkét populáció két csoportra oszlik, *fertőzhetőek* és *fertőzöttek* osztályára. Az emberek esetében a fertőzöttek felgyógyulnak, és visszakerülnek a fertőzhetőek közé, míg a szúnyogok a rövid élettartamuknak köszönhetően már nem gyógyulnak ki a malériából, hanem elpusztulnak.
Ezért a Ross modell az SIR modell módosításának tekinthető, az emberek nézve ez egy SIS modell, míg a szúnyogokra pedig egy SI modell. A csoportok közötti mozgás tehát:



Ross modellje:

$$\begin{cases} \dfrac{dS_h}{dt} = rI_h(t) - abmI_m(t)(1 - I_h(t)) \\ \dfrac{dI_h}{dt} = abmI_m(t)(1 - I_h(t)) - rI_h(t) \\ \dfrac{dS_m}{dt} = \mu I_m(t) - acI_h(t)(1 - I_m(t)) \\ \dfrac{dI_m}{dt} = acI_h(t)(1 - I_m(t)) - \mu I_m(t) \end{cases} \tag{3.1}$$

adott kezdeti értékekkel, melyek kielégítik az alábbi feltételeket:

$$\begin{cases} S_h(0) + I_h(0) = 1 \\ S_m(0) + I_m(0) = 1. \end{cases} \tag{3.2}$$

[1]Ronald Ross (1857-1932): angol orvos

$S_h(t)$ és $S_m(t)$ jelöli a fertőzhető emberek és szúnyogok, $I_h(t)$ és $I_m(t)$ pedig a fertőzött emberek és szúnyogok arányát a teljes populációhoz tekintve, tehát ezek a sűrűséget jelentik. A (2.1) modellel ellentétben itt az a és b paraméterek már nem a kapcsolati, illetve felgyógyulási rátát jelölik. Ross modelljében az a paraméter a moszkitók csípési gyakorisága, b annak az aránya, hogy egy csípés alkalmával a fertőzés átkerül az emberre, c pedig azon csípések aránya, melyek által egy fogékony szúnyog fertőzötté válik. Az m paraméter jelöli nőstény szúnyogok arányát az emberekhez képest. Az emberek felgyógyulási rátája r, a szúnyogok halálozási rátáját μ jelöli.

A (3.1) – (3.2) modellből származtatható az alábbi összefüggés

$$S_h(t) + I_h(t) = 1 \text{ és } S_m(t) + I_m(t) = 1, \tag{3.3}$$

minden t-re. Ezen tulajdonság alapján a (3.1)-es rendszer a következő alakra egyszerűsíthető:

$$\begin{cases} \dfrac{dI_h}{dt} = abmI_m(1 - I_h) - rI_h \\ \dfrac{dI_m}{dt} = acI_h(1 - I_m) - \mu I_m \end{cases} \tag{3.4}$$

Adott kezdeti feltételekkel (3.2) - (3.4) egy kétdimenziós Cauchy-feladat, melynek megoldásával $S_h(t)$ és $S_m(t)$ is kiszámolható, azaz (3.1)-(3.2) megoldását kapjuk.

3.1.1. Ross modell egyensúlyi pontja

A (3.4) Ross modell egyensúlyi pontjának az alábbi algebrai egyenletrendszert kell kielégítenie:

$$\begin{cases} abmI_m^*(1 - I_h^*) - rI_h^* = 0 \\ acI_h^*(1 - I_m^*) - \mu I_m^* = 0. \end{cases} \tag{3.5}$$

Egyszerű számítással belátható, hogy (3.5)-öt megoldva két egyensúlyi pontot kapunk. Egy triviális, betegség mentes pontot

$$(I_h^*, I_m^*)_1 = (0, 0), \tag{3.6}$$

és egy endémiás egyensúlyi pontot

$$(I_h^*, I_m^*)_2 = \left(\frac{a^2bcm - \mu r}{a^2bcm + acr}, \frac{a^2bcm - \mu r}{a^2bcm + abm\mu} \right) = \left(\frac{R_0 - 1}{R_0 + \frac{ac}{\mu}}, \frac{R_0 - 1}{R_0 + \frac{abm}{r}} \right), \tag{3.7}$$

ahol $R_0 = \dfrac{a^2bcm}{r\mu}$ [4]. $R_0 > 0$ a korábban említett reprodukciós szám és pozitivitása a paraméterek definíciójából adódik. Vegyük észre, hogy ha $R_0 \leq 1$, akkor csak

$(I_h^*, I_m^*)_1 = (0,0)$ az egyetlen egyensúlyi pont.

A stabilitás megállapításához tekintsük a (3.4) rendszer Jacobi-mátrixát:

$$J(I_h, I_m) = \begin{pmatrix} -abmI_m - r & abm - abmI_h \\ ac - acI_m & -acI_h - \mu \end{pmatrix}. \tag{3.8}$$

Először a $(I_h^*, I_m^*)_1 = (0,0)$ egyensúlyi pontot behelyettesítve:

$$J(0,0) = \begin{pmatrix} -r & abm \\ ac & \mu \end{pmatrix}. \tag{3.9}$$

Ennek a mátrixnak a sajátértékei

$$\lambda_1 = \frac{-(r+\mu) - \sqrt{(r-\mu)^2 + 4a^2bcm}}{2}, \tag{3.10}$$

és

$$\lambda_2 = \frac{-(r+\mu) + \sqrt{(r-\mu)^2 + 4a^2bcm}}{2}. \tag{3.11}$$

Látható, hogy $\lambda_1 < 0$, míg λ_2 előjele függ R_0 értékétől. Ha $R_0 < 1$, akkor $\lambda_2 < 0$. Ekkor $(I_h^*, I_m^*)_1 = (0,0)$ stabil fókusz. Ha $R_0 > 1$, akkor $\lambda_2 > 0$. Ebben az esetben $(I_h^*, I_m^*)_1 = (0,0)$ nyeregpont.

A $(I_h^*, I_m^*)_2$ egyensúlyi pontot behelyettesítve a (3.8) Jacobi-mátrixba kapjuk, hogy

$$J\left(\frac{a^2bcm - \mu r}{a^2bcm + acr}, \frac{a^2bcm - \mu r}{a^2bcm + abm\mu}\right) = \begin{pmatrix} -abm\frac{a^2bcm-\mu r}{a^2bcm+abm\mu} - r & abm - abm\frac{a^2bcm-\mu r}{a^2bcm+acr} \\ ac - ac\frac{a^2bcm-\mu r}{a^2bcm+abm\mu} & -ac\frac{a^2bcm-\mu r}{a^2bcm+acr} - \mu \end{pmatrix}. \tag{3.12}$$

A sajátértékek megállapításához az alábbi másodfokú egyenletet kell megoldanunk

$$\lambda^2 + \left(\frac{ac(abm+r)}{ac+\mu} + \frac{abm(ac+\mu)}{abm+r}\right)\lambda + a^2bcm - r\mu = 0.$$

Az egyszerűség kedvéért legyen $\phi = \dfrac{ac(abm+r)}{ac+\mu} + \dfrac{abm(ac+\mu)}{abm+r}$ és $\psi = a^2bcm - r\mu$. Ekkor a két sajátérték felírható az alábbi alakban

$$\lambda_{1,2} = \frac{-\phi \pm \sqrt{\phi^2 - 4\psi}}{2}. \tag{3.13}$$

Mivel $\phi > 0$ és $\phi > \sqrt{\phi^2 - 4\psi}$, ezért $\lambda_1, \lambda_2 < 0$, azaz $(I_h^*, I_m^*)_2$ stabil fókusz.

A fentieket összevetve adódik az alábbi állítás.

3.1.1. Állítás. *A* (3.4) *Ross-modellben*

- $R_0 < 1$ *esetén az egyetlen egyensúlyi pont a triviális* $(I_h^*, I_m^*) = (0,0)$ *pont, ami stabil fókusz.*

- $R_0 > 1$ *esetén két egyensúlyi pontja van a modellnek: az* $(I_h^*, I_m^*)_1 = (0,0)$ *nyeregpont, és az* $(I_h^*, I_m^*)_2 = \left(\frac{R_0-1}{R_0+\frac{ac}{\mu}}, \frac{R_0-1}{R_0+\frac{abm}{r}}\right)$ *stabil fókusz.*

3.1.2. Ross modell kvalitatív tulajdonságai

Mivel (3.4) rendszer megoldása sűrűség, ezért annak a $[0,1]$ intervallumba kell esnie. Be fogjuk bizonyítani, hogy ha $I_h(0)$ és $I_m(0)$ a $[0,1]$ intervallumban vannak, akkor a (3.4) rendszer megoldása is $[0,1]$-ben van.

3.1.2. Állítás. *A* (3.4) *Ross-modell megoldása minden* t*-re pozitív és korlátos.*

Bizonyítás. Tegyük fel, hogy $I_h(0), I_m(0) \in [0,1]$ és

$$\Omega := \{(I_h(t), I_m(t)) : 0 \leq I_h(t), I_m(t) \leq 1\}. \tag{3.14}$$

Jelölje $\tilde{t}$ azt az időpillanatot, amikor a trajektóriák elérik a peremet. Vizsgáljuk meg a deriváltak előjelét. Ha feltesszük, hogy 3.4-ben $I_m(\tilde{t}) \geq 0$ és $I_h(\tilde{t}) = 0$, azt kapjuk, hogy $\dot{I}_h(t) \geq 0$. Másrészről, ha 3.4-ben $I_m(\tilde{t}) \geq 0$ és $I_h(\tilde{t}) = 1$, azt kapjuk, hogy $\dot{I}_h(t) \leq 0$. Hasonlóan belátva a 3.4 második egyenletére kapjuk, hogy a 3.4 Ross modell pozitívan invariáns Ω-n. $\square$

Bár a Ross-modell teljesíti pozitivitás és korlátosság igényét, számos hátránnyal rendelkezik.

- Ebben a modellben az összpopuláció állandó, azaz sem a születési arány, sem a természetes halálozási arány, de még a malária okozta halálozási arány sincs számításba véve.

- A valóságban a malériának van lappangási ideje, azaz a fertőzhetőek nem egyből a fertőzöttek osztályába kerülnek át, hanem az úgynevezett lappangók *(E - exposed)* osztályába. Itt az egyének már fertőzöttek, viszont még nem képesek továbbadni a fertőzést.

- Ross modelljében nincsenek retiráltak, holott a malária fertőzés lefolyása után néhány évnyi immunitás szerezhető.

3.2. Kiterjesztett modell

A következőkben egy olyan modellt mutatunk be, ami a fenti hiányosságokat kiküszöböli. Erre a továbbiakban kiterjesztett modellként hivatkozunk [1].
A kiterjesztett modellben az embereket négy csoportra osztjuk: *fertőzhetőek, lappangók, fertőzöttek* és *retiráltak*. Az emberekkel ellentétben a moszkitókat csak három csoportra bontjuk: *fertőzhetőek, lapppangók* és *fertőzöttek*. (Rövid élettartamuk miatt nincsenek retiráltak.)
Legyenek az állapotváltozók a következőek:

$S_h(t)$: Fertőzhető emberek száma t időpontban.

$E_h(t)$: Azon emberek száma t időpontban, akikben lappang a malária.

$I_h(t)$: Maláriával fertőzött emberek száma t időpontban.

$R_h(t)$: Felgyógyult emberek száma t időpontban.

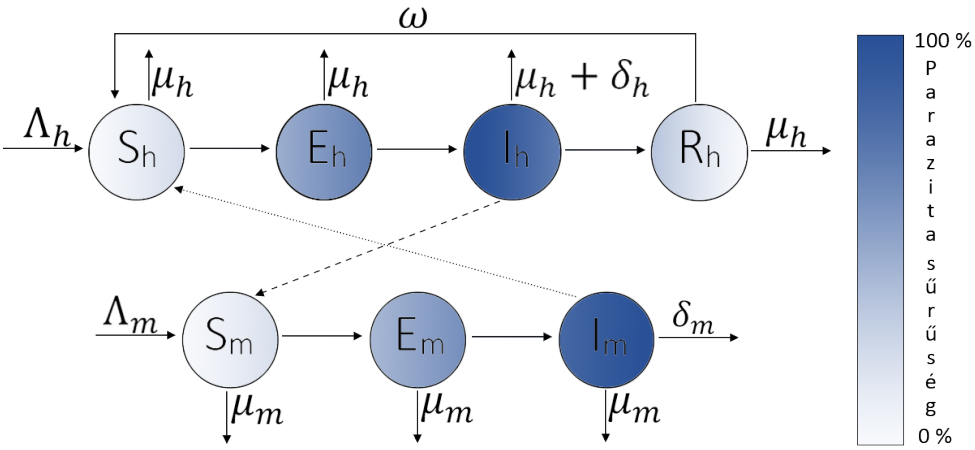
$S_m(t)$: Fertőzhető szúnyogok száma t időpontban.

$E_m(t)$: Azon szúnyogok száma t időpontban, amikben lappang a betegség.

$I_m(t)$: Maláriával fertőzött szúnyogok száma t időpontban.

Bár az E és az I osztály egyedei is fertőzöttek, az E osztály egyedei nem képesek tovább adni a fertőzést, míg az I osztályban lévők viszont igen. A továbbiakban a félreértések elkerülése végett az I osztálybeliekre fertőzőkként hivatkozunk.

Ebben a modellben a csoportok közti mozgás az emberekre vonatkozóan már nem SIS, hanem $SEIRS$, a szúnyogok tekintetében pedig nem SI, hanem SEI.



3.1. ábra. A modell hatásmechanizmusa [1],[4]

A fenti jelölésekkel a kiterjesztett modellt az alábbi módon definiáljuk

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - \frac{b\beta_h S_h(t) I_m(t)}{1+\nu_h I_m(t)} - \mu_h S_h(t) + \omega R_h(t) \\
\frac{dE_h}{dt} &= \frac{b\beta_h S_h(t) I_m(t)}{1+\nu_h I_m(t)} - (\alpha_h + \mu_h) E_h(t) \\
\frac{dI_h}{dt} &= \alpha_h E_h(t) - (r + \mu_h + \delta_h) I_h(t) \\
\frac{dR_h}{dt} &= r I_h(t) - (\mu_h + \omega) R_h(t) \\
\frac{dS_m}{dt} &= \Lambda_m - \frac{b\beta_m S_m(t) I_h(t)}{1+\nu_m I_h(t)} - \mu_m S_m(t) \\
\frac{dE_m}{dt} &= \frac{b\beta_m S_m(t) I_h(t)}{1+\nu_m I_h(t)} - (\alpha_m + \mu_m) E_m(t) \\
\frac{dI_m}{dt} &= \alpha_m E_m(t) - (\mu_m + \delta_m) I_m(t).
\end{aligned} \tag{3.15}$$

Megadva a kezdeti feltételeket

$$\begin{aligned}
S_h(0) = S_{0h}, I_h(0) = I_{0h}, E_h(0) = E_{0h}, R_h(0) = R_{0h}, \\
S_m(0) = S_{0m}, E_m(0) = E_{0m}, I_m(0) = I_{0m},
\end{aligned} \tag{3.16}$$

egy hétdimenziós differenciálegyenlet-rendszer Cauchy-feladatát kapjuk.

A paraméterek definícióit a 3.1 táblázat tartalmazza.

Λ_h	Emberek születési száma.
Λ_m	Szúnyogok születési száma.
b	Szúnyogok csípési aránya.
β_h	Annak a valószínűsége, hogy egy fertőzött szúnyog általi csípés átadja a fertőzést.
β_m	Annak a valószínűsége, hogy a csípés által a parazita bejut a fertőzhető szúnyog szervezetébe.
μ_h	Emberek halálozási aránya.
μ_m	Moszkítók elpusztulási rátája.
δ_h	Az emberek malária okozta halálozási aránya.
δ_m	Szúnyogok malária okozta elpusztulási aránya.
α_h	A lappangók osztályából a fertőzhetőek osztályába való átkerülésnek az aránya az emberekre nézve.
α_m	A lappangók osztályából a fertőzhetőek osztályába való átkerülésnek az aránya a szúnyogokra nézve.
r	Az emberek felgyógyulási rátája.
ω	Az immunitás elvesztésének aránya az emberek között.
ν_h	Az emberek által termelt antitestek aránya a fertőzésre reagálva.
ν_m	A szúnyogok által termelt antitestek aránya a betegségre reagálva.

3.1. táblázat. Paraméterek a (3.15) kiterjesztett modellben.

3.2.1. Kiterjesztett modell értelmezése

A Ross modellel ellentétben ez a modell már számításba veszi a populáció dinamikáját a születési szám, illetve a halálozási arány bevezetésével. A kiterjesztett modellben feltesszük, hogy minden gyerek egészségesen születik, így a születés szám (Λ_h, Λ_m) csak a fertőzhetőek osztályába (S_h, S_m) lép be.
Amint egy fertőző nőstény malériaszúnyog (I_m) megcsíp egy fertőzhető embert (S_h), a paraziták az ember májába vándorolnak, s ott szaporodni kezdenek. A megcsípett ember bekerül a lappangók osztályába (E_h). A lappangási idő átlagosan 2-4 hétig tart, majd a kórokozók elhagyják a májat, s elárasztják a beteg vörösvértestjeit, majd a fertőzött sejtet szétrepesztik - tehát átkerül a fertőzőek osztályába (I_h). Ekkor két eset lehetséges: az ebben az osztályban lévő ember vagy meghal, vagy felgyógyul és átkerül

a retiráltak osztályába (R_h). A lezajlott fertőzéssel immunitás szerezhető, azonban ez néhány év után megszűnik, s az egyén újra fertőzhetővé válik.

Hasonló módon amikor egy fertőzhető szúnyog megcsíp egy fertőző embert, a parazita β_m valószínűséggel bejut a szervezetébe, s a szúnyog átkerül a lappangók osztályába. Kis idő után átkerül a fertőzőek közé, s onnan vagy természetes módon vagy a malária következtében elpusztul.

A modell előnye, hogy mind a két egyedre (az emberekre és a szúnyogokra is) két halálozási rátát különböztet meg: természetes (μ_h, μ_m), illetve malária okozta halálozást (δ_h, δ_m). Ez egy természetes elvárás, hiszen a természetes halálozás valószínűsége független az osztályoktól, míg a malária általi halálozás csak az I osztály egyedei között történhet meg.

A $\dfrac{b\beta_h S_h(t) I_m(t)}{1+\nu_h I_m(t)}$ kifejezés mutatja meg, hogy hány fertőzhető ember fertőződik meg a fertőző szúnyogok által. A nevezőben szereplő $1+\nu_h I_m(t)$ tag egy csillapító tényező, mely a fertőzés erejét gátolja a fertőző szúnyogok és a fertőzhető emberek között. Az 3.1 táblázatból tudjuk, hogy ν_h az emberekben képződő antitestek aránya ($\nu_h \in [0,1]$) az antigének ellen. Ha $\nu_h = 0$, az azt jelenti, hogy nem termelődik antitest. Tehát ha például a fertőző szúnyogok számát kétszeresére növeljük, akkor arányosan több ember kerül át a lappangók (fertőzött, de még nem fertőzőek) közé. Azonban ha $\nu_h \in (0,1]$, akkor a fertőző szúnyogok számának növelésével, a fertőzötté válók aránya kisebb, mint amekkora aránnyal nőtt a szúnyogok száma.
Mivel a szúnyogok is termelnek antitesteket a paraziták ellen, így a szúnyogok számának alakulása analóg módon értelmezhető.

A járványterjedési modellekről szóló cikkekben kevés szó esik a kifejezések, paraméterek dimenziójáról. Az alábbiakban röviden megmutatjuk, hogy a (3) kiterjesztett modell egyenletei ún. mérlegegyenletek, azaz a bal és jobb oldalon álló tagok mind-mind az emberek/szúnyogok darabszámára utalnak. Ehhez elegendő a differenciálegyenlet rendszer első egyenletét tekinteni, hiszen a többire analóg módon belátható. Vezessük be a *darab* és az $\frac{1}{darab}$ dimenziót.
Az $S_h, E_h, I_h, R_h, S_m, E_m, I_m$ állapot változók mind *darab* dimenziójúak, a $\beta_h, \beta_m, \mu_h, \mu_m, \omega, \delta_h, \delta_m, \alpha_h, \alpha_m, r$ dimenziómentes skalárok, a ν_h, ν_m, b pedig $\frac{1}{darab}$ dimenziójúak.
Ekkor az első egyenlet jobb oldala a dimenziókat tekintve a következőképpen alakul:

$$db - \frac{\frac{1}{db} \cdot const \cdot db^2}{1+\frac{1}{db} \cdot db} - const \cdot db + const \cdot db,$$

ami egyszerűsítve a megkövetelt *darab* dimenziót eredményezi.

3.2.2. Kiterjesztett modell kvalitatív tulajdonságai

A modell jellegénél fogva megköveteljük, hogy a valós járványterjedési jelenség legjellemzőbb kvalitatív tulajdonságaival rendelkezzék. Erre vonatkozik a lenti tétel, amely a megoldás nemnegativitására vonatkozik.

3.2.1. Tétel. *Tegyük fel, hogy $\Lambda_h, \Lambda_m > 0$ és minden kezdeti feltétel pozitív. Ekkor a megoldás minden t-re pozitív marad.*

Bizonyítás. A fenti tételt indirekt módon fogjuk bebizonyítani.
Tegyük fel, hogy létezik $t < +\infty$, ahol nem igaz a tételünk. Ez azt jelentené, hogy legalább az egyik komponens nulla abban a pontban. Legyen t^* a legkisebb ilyen tulajdonságú pont. A függvények folytonossága miatt ez azt jelenti, hogy minden komponens pozitív a $[0, t^*)$ intervallumon, és legalább az egyik komponens nulla t^*-ban.
Az alábbiakban megmutatjuk, hogy egyik komponens sem rendelkezik ezzel a kvalitással.

1. Tegyük fel, hogy S_h rendelkezik ezzel a tulajdonsággal, azaz $S_h(t^\star) = 0$.

   Ekkor a többi komponens nemnegatív a $[0, t^\star]$-on, tehát $E_h(t)$, $I_h(t)$, $R_h(t)$, $S_m(t)$, $E_m(t)$, $I_m(t)$ nemnegatívak ezen az intervallumon. Nézzük meg az első egyenletet (3.15)-ban a $t = t^\star$ pontban. Ekkor

   $$S_h'(t^\star) = \Lambda_h - \frac{b\beta_h S_h(t^\star) I_m(t^\star)}{1 + \nu_h I_m(t^\star)} - \mu_h S_h(t^\star) + \omega R_h(t^\star) = \Lambda_h + \omega R_h(t^\star) > 0.$$

   Ez azt jelenti, hogy $S_h(t)$ szigorúan monoton növő a $t = t^\star$ pontban. Ezáltal $S_h(t) < S_h(t^\star)$ minden $t \in (t^\star - \varepsilon, t^\star)$, ahol $\varepsilon > 0$. Mivel $S_h(t^\star) = 0$ az kaptuk, hogy $S_h(t) < 0$ a $(t^\star - \varepsilon, t^\star)$ intervallumon, ami ellentmondás.

2. Tegyük fel, hogy E_h rendelkezik a fenti tulajdonsággal, azaz $E_h(t^\star) = 0$. (3.15) második egyenletének mindkét oldalát megszorozva $e^{(\alpha_h+\mu_h)t}$-vel kapjuk, hogy

   $$e^{(\alpha_h+\mu_h)t} E_h'(t) + e^{(\alpha_h+\mu_h)t}(\alpha_h + \mu_h) E_h(t) = e^{(\alpha_h+\mu_h)t} \frac{b\beta_h S_h(t) I_m(t)}{1 + \nu_h I_m(t)}.$$

   A bal oldalon a $e^{(\alpha_h+\mu_h)t} E_h(t)$ függvény deriváltja áll. Ezt a $[0, t]$ intervallumon integrálva kapjuk, hogy

   $$e^{(\alpha_h+\mu_h)t} E_h(t) - E_h(0) = \int_0^t e^{(\alpha_h+\mu_h)s} \frac{b\beta_h S_h(s) I_m(s)}{1 + \nu_h I_m(s)} ds.$$

Behelyettesítve a $t = t^\star$ értéket adódik a következő

$$E_h(t^\star) = e^{-(\alpha_h+\mu_h)t^\star} E_h(0) + \int_0^{t^\star} e^{-(\alpha_h+\mu_h)(t^\star-s)} \frac{b\beta_h S_h(s) I_m(s)}{1+\nu_h I_m(s)} ds.$$

Látható, hogy $E_h(t^\star) > 0$, ami ellentmondáshoz vezet.

3. Most tegyük fel, hogy I_h rendelkezik a fenti tulajdonsággal, azaz $I_h(t^\star) = 0$. Ekkor a harmadik egyenlet (3.15)-ban a $t = t^\star$ pontban a következőt eredményezi:

$$I_h'(t^\star) = \alpha E_h(t^\star) - (r + \mu_h + \delta_h) I_h(t^\star) = \alpha E_h(t^\star) > 0.$$

Ez azt jelenti, hogy $I_h(t)$ szigorúan monoton növő $t^\star$-ban. Tehát újra ellentmondásra jutottunk, mint az előző esetekben.

4. Az eddigiekhez hasonlóan most az $R_h(t)$ függvényre tesszük fel a fenti tulajdonságot. Ekkor

$$R_h'(t^\star) = r I_h(t^\star) - (\mu_h + \omega) R_h(t^\star) = r I_h(t^\star) > 0,$$

azaz $R_h(t)$ pozitív minden $t \in [0, t^\star]$ esetén, ami ellentmond annak, hogy $R_h(t^\star) = 0$.

A szúnyogokra a bizonyítás analóg módon történik

5. Először feltesszük, hogy $S_m(t)$ rendelkezik a fenti tulajdonsággal, azaz $S_m(t^\star) = 0$, és az összes többi komponens nemnegatív a $t = t^\star$ pontban. Ekkor (3.15)-ban az ötödik egyenlet a $t = t^\star$ pontban

$$S_m'(t^\star) = \Lambda_m - \frac{b\beta_m S_m(t^\star) I_h(t^\star)}{1+\nu_m I_h(t^\star)} - \mu_m S_m(t^\star) = \Lambda_m > 0.$$

Tehát csakúgy, mint $S_h(t)$ esetében, ellentmondásra jutottunk.

6. Hasonlóan $E_m(t)$ esetére, a megfelelő egyenlet mindkét oldalát szorozva $e^{(\alpha_m+\mu_m)t}$-vel, kiintegrálva a $[0, t]$-n, majd behelyettesítve a $t = t^\star$ pontot, azt kapjuk, hogy

$$e^{(\alpha_m+\mu_m)t^\star} E_m(t^\star) - E_m(0) = \int_0^{t^\star} e^{(\alpha_m+\mu_m)t^\star} \frac{b\beta_m S_m(s) I_h(s)}{1+\nu_m I_h(s)} ds.$$

Ennélfogva

$$E_m(t^\star) = e^{-(\alpha_m+\mu_m)t^\star} E_m(0) + \int_0^{t^\star} e^{-(\alpha_m+\mu_m)(t^\star-s)} \frac{b\beta_m S_m(s) I_h(s)}{1+\nu_m I_h(s)} ds.$$

Ez azt jelenti, hogy $E_m'(t^\star) > 0$, ami a kívánt ellentmondás.

7. Végül $I_m(t)$-re nézve

$$I_m'(t^\star) = \alpha E_m(t^\star) - (\mu_m + \delta_m) I_m(t^\star) = \alpha E_m(t^\star) > 0,$$

azaz $I_m(t^\star) > 0$, ami szintén ellentmondás.

Tehát nincs olyan t^* ahol bármelyik komponens nulla lenne. Mivel a kezdeti értékek pozitívak, így a függvények folytonossága miatt minden komponens pozitív minden t-re.

□

Másik megkövetelendő tulajdonság, hogy a modell egyes osztályaiban szereplő emberek, illetve szúnyogok összessége felülről -egy természetes korláttal- korlátos legyen. Ehhez vezessük be az emberek össznépességére a következő jelölést

$$V_h(t) = S_h(t) + E_h(t) + I_h(t) + R_h(t).$$

Hasonló módon a szúnyogok összpopulációját jelölje $V_m(t)$, ahol

$$V_m(t) = S_m(t) + E_m(t) + I_m(t).$$

3.2.2. Tétel. *Tegyük fel, hogy a $t = 0$ kezdeti időpontban a teljes populáció az emberekre tekintve nem egyenlő a születésszám és a halálozási ráta arányával. Ekkor a kiterjesztett modell megoldása felülről korlátos* $\max\left(V_h(0), \dfrac{\Lambda_h}{\mu_h}\right)$*-val minden t időpontra.*

Bizonyítás. Összeadva a (3.15)-ban lévő egyenleteket és felhasználva $V_h(t)$ definícióját, azt kapjuk, hogy

$$V_h'(t) = \Lambda_h - \mu_h V_h(t) - \delta_h I_h(t).$$

Átrendezve, majd mindkét oldalt megszorozva $e^{\mu_h t}$-vel, azt kapjuk, hogy

$$V_h'(t) \cdot e^{\mu_h t} + \mu_h e^{\mu_h t} V_h(t) = (\Lambda_h - \delta_h I(t)) e^{\mu_h t}.$$

Vegyük észre, hogy a bal oldalon a $V_h(t) \cdot e^{\mu_h t}$ deriváltja áll. Integrálva mindkét oldalt 0-tól t-ig, kapjuk, hogy

$$V_h(t) e^{\mu_h t} - V_h(0) = \int_0^t (\Lambda_h - I(s)) e^{\mu_h s} ds.$$

Azaz

$$V_h(t) = e^{-\mu_h t} V_h(0) + e^{-\mu_h t} \int_0^t (\Lambda_h - I(s)) e^{\mu_h s} ds. \tag{3.17}$$

Mivel

$$e^{-\mu_h t}\int_0^t \Lambda_h e^{\mu_h s}ds = e^{-\mu_h t}\Lambda_h\frac{1}{\mu_h}(e^{\mu_h t}-1) = \frac{\Lambda_h}{\mu_h}(1-e^{-\mu_h t}),$$

és az 1. tétel szerint az $I_h(t)$ függvény pozitív, (3.17)-ra a következő becslést kapjuk

$$V_h(t) \leq e^{-\mu_h t}V_h(0) + \frac{\Lambda_h}{\mu_h}\left[1-e^{-\mu_h t}\right] = e^{-\mu_h t}\left[V_h(0)-\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right]+\frac{\Lambda_h}{\mu_h}. \tag{3.18}$$

A jobb oldalra vezessük be a következő függvényt

$$g(t) = e^{-\mu_h t}\left[V_h(0)-\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right]+\frac{\Lambda_h}{\mu_h}.$$

Ekkor két eset lehetséges.

1. Az első eset az, amikor a $t=0$ kezdeti időpontban az összpopuláció kisebb, mint a születés szám és a halálozási ráta aránya, azaz

   $$V_h(0) < \frac{\Lambda_h}{\mu_h}$$

   Könnyen látható, hogy ekkor $g'(t) > 0$, ami azt jelenti, hogy $g(t)$ egy monoton növő függvény. Ezért

   $$g(t) \leq \lim_{t\to\infty} g(t) = \frac{\Lambda_h}{\mu_h}. \tag{3.19}$$

   Ezáltal (3.18) és (3.19) együtt a következő becslést eredményezi

   $$V_h(t) < \frac{\Lambda_h}{\mu_h}$$

   minden $t > 0$-ra.

2. Ha

   $$V_h(0) > \frac{\Lambda_h}{\mu_h},$$

   akkor $g'(t) = -\mu_h e^{-\mu_h t}\left[V_h(0)-\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right] < 0$. Ez azt jelenti, hogy $g(t)$ monoton csökkenő függvény, ezért

   $$\sup g(t) = g(0) = e^{\mu_h\cdot 0}\left(V_h(0)-\frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right)+\frac{\Lambda_h}{\mu_h} = V_h(0). \tag{3.20}$$

   Tehát (3.18) és (3.20) együtt a következő becslést eredményezi

   $$V_h(t) \leq V_h(0)$$

   minden $t \geq 0$-ra.

Az első és második eset együtteséből következik a (3.2.2) tétel. □

3.2.3. Tétel. *Tegyük fel, hogy a $t = 0$ kezdeti időpontban a szúnyogok összpopulációja kisebb, mint $\frac{\Lambda_m}{\mu_m}$. Ekkor a kiterjesztett modell megoldása felülről korlátos ezzel az aránnyal mindent t időpontra.*

Bizonyítás. Mivel a bizonyítás analóg módon történik, mint a (3.2.2) tételben, így ezt most nem részletezzük. □

3.2.3. Egyensúlyi pont létezése

Az egyszerűsítés kedvéért vezessük be a következő jelöléseket: $\gamma_1 := b\beta_h$ és $\gamma_2 := b\beta_m$. Ha létezik $X \geq 0$ egyensúlyi pont, ahol $X = (S_h^*, E_h^*, I_h^*, R_h^*, S_m^*, E_m^*, I_m^*) \in \mathbb{R}^7$, akkor az kielégíti az alábbi hétdimenziós algebrai egyenletrendszert:

$$\begin{cases} \Lambda_h - \dfrac{\gamma_1 S_h^* I_m^*}{1+\nu_h I_m^*} - \mu_h S_h^* + \omega R_h^* = 0 \\ \dfrac{\gamma_1 S_h^* I_m^*}{1+\nu_h I_m^*} - (\alpha_h + \mu_h) E_h^* = 0 \\ \alpha_h E_h^* - (r + \mu_h + \delta_h) I_h^* = 0 \\ r I_h^* - (\mu_h + \omega) R_h^* = 0 \\ \Lambda_m - \dfrac{\gamma_2 S_m^* I_h^*}{1+\nu_m I_h^*} - \mu_m S_m^* = 0 \\ \dfrac{\gamma_2 S_m^* I_h^*}{1+\nu_m I_h^*} - (\alpha_m + \mu_m) E_m^* = 0 \\ \alpha_m E_m^* - (\mu_m + \delta_m) I_m^* = 0. \end{cases} \tag{3.21}$$

3.2.4. Megjegyzés. A (3.2.1) tétel miatt feltettük, hogy Λ_h és Λ_m is pozitívak. Emiatt, a (3.4) Ross-modellel ellentétben, a (3.15) kiterjesztett modellnek nincs triviális egyensúlyi pontja, azaz

$$(S_h^*, E_h^*, I_h^*, R_h^*, S_m^*, E_m^*, I_m^*) \neq (0,0,0,0,0,0,0).$$

3.2.5. Állítás. *A* (3.2.4) *megjegyzés ellenére a* (3.15) *rendszernek létezik betegség mentes X_0 egyensúlyi pontja, mégpedig*

$$X_0 = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, 0, 0, \frac{\Lambda_m}{\mu_m}, 0, 0 \right).$$

Bizonyítás. A betegség mentes egyensúlyi pont azt jelenti, hogy létezik olyan egyensúlyi állapot, hogy a populációban nincs malária fertőzés, azaz $E_h^* = 0$, $I_h^* = 0$, $R_h^* = 0$, $E_m^* = 0$ és $I_m^* = 0$. Megoldva (3.21) első és ötödik egyenletét S_h^*-ra és S_m^*-ra megkapjuk az állításban szereplő X_0-t. □

3.2.6. Állítás. *A* (3.15) *kiterjesztett modellnek létezik endémiás egyensúlyi pontja is.*

Bizonyítás. A (3.21) rendszerből az alábbi összefüggéseket kapjuk az egyensúlyi pontokra:

$$E_h^* = \frac{(r + \mu_h + \delta_h)I_h^*}{\alpha_h} \tag{3.22}$$

$$R_h^* = \frac{rI_h^*}{\mu_h + w} \tag{3.23}$$

$$S_m^* = \frac{\Lambda_m(1 + \nu_m I_h^*)}{\gamma_2 I_h^* + \mu_m(1 + \nu_m I_h^*)} \tag{3.24}$$

$$E_m^* = \frac{\gamma_2 S_m^* I_h^*}{(1 + \nu_m I_h^*)(\alpha_m + \mu_m)} \tag{3.25}$$

$$I_m^* = \frac{\alpha_m E_m^*}{\mu_m + \delta_m} \tag{3.26}$$

$$S_h^* = \frac{(\Lambda_h + wR_h^*)(1 + \nu_h I_m^*)}{\gamma_1 I_m^* + (1 + \nu_h I_m^*)\mu_h} \tag{3.27}$$

I_h^* pedig az alábbi másodfokú egyenlet megoldása [9]

$$(I_h^*)^2 - \frac{\mu_h \mu_m \Lambda_h(\mu_h + w)(R_0^2 - 1)}{\phi} I_h^* = 0, \tag{3.28}$$

ahol

$$\begin{aligned}\phi = w\mu_m\mu_h r R_0^2\Big(\frac{(\alpha_h + \mu_h)(r + \mu_h + \delta_h)}{\alpha_h r} - 1\Big) \\ + \mu_h\gamma_1\Lambda_h\mu_m C + (\mu_h + w)\Lambda_h\mu_h(\gamma_2 + \mu_m\nu_m + \nu_h\mu_m C),\end{aligned} \tag{3.29}$$

és

$$C = \frac{\gamma_2\alpha_m\Lambda_m}{\mu_m(\delta_m + \mu_m)(\alpha_m + \mu_m)}. \tag{3.30}$$

R_0 a korábban definiált reprodukciós ráta, mely az ún. *next-generation* mátrix spektrálsugaraként adható meg [10], [11]. Nevezetesen a (3.15) kiterjesztett modellre [1]:

$$R_0 = \sqrt{\frac{\gamma_1\gamma_2\alpha_h\alpha_m\Lambda_h\Lambda_m}{\mu_h\mu_m(\alpha_h+\mu_h)(r+\mu_h+\delta_h)(\delta_m+\mu_m)(\alpha_m+\mu_m)}} \tag{3.31}$$

Ha $R_0 \leq 1$, $I_h^* = 0$ az egyetlen megoldása (3.28)-nak, mely kielégíti a modelltől elvárt nemnegativitási tulajdonságot. Ha $I_h^* = 0$, akkor a (3.2.5) állításban szereplő betegség mentes egyensúlyi pontot kapjuk.
Ha $R_0 > 1$, (3.28)-nek egy pozitív (endémiás) megoldása van:

$$I_h^* = \frac{\mu_h\mu_m\Lambda_h(\mu_h+w)(R_0^2-1)}{\phi}.$$

□

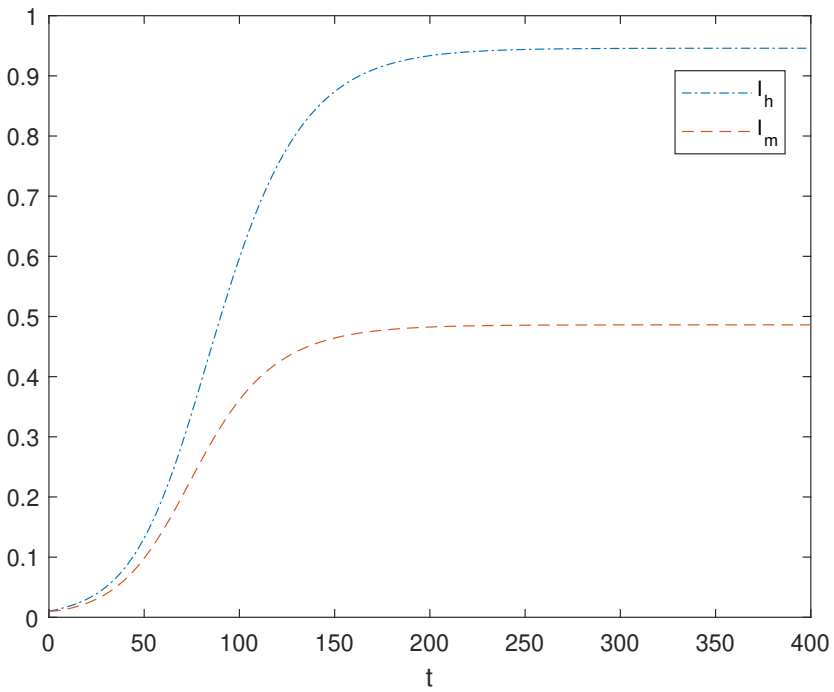
3.2.7. Következmény. A (3.15) kiterjesztett modellben $R_0 \leq 1$ esetén csak betegség mentes egyensúlyi pont létezik, és $R_0 > 1$ esetén pedig egyértelműen létezik endémiás egyensúlyi pont.

4. fejezet

Numerikus szimulációk

4.1. Korlátosság

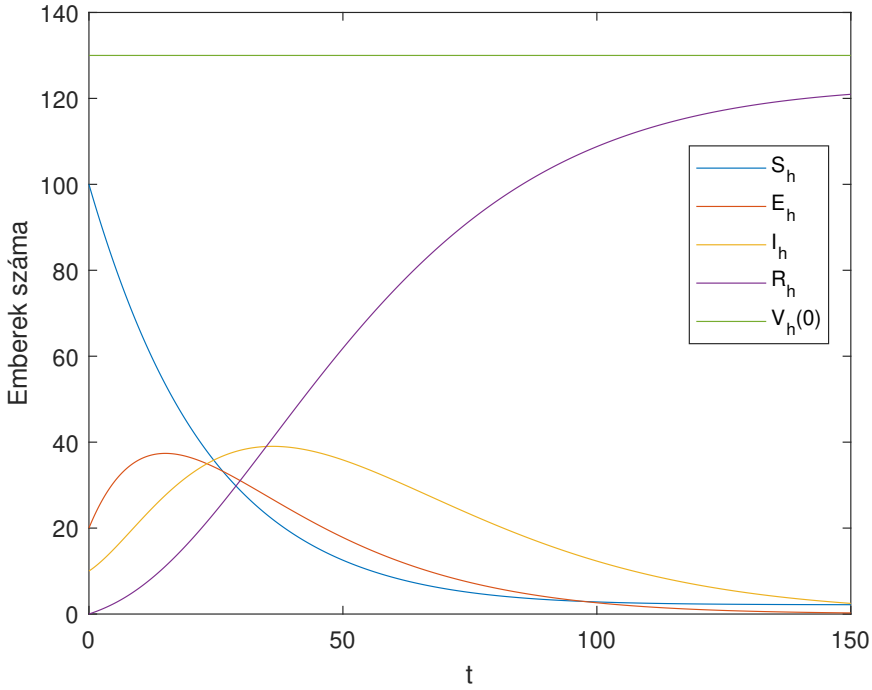
A 3.1 és 3.2 fejezetben megmutattuk, hogy a Ross modell (3.4) megoldása a $[0, 1]$, míg a kiterjesztett Ross modell (3.15) megoldása a $\left(0, \max\left\{V_h(0), \frac{\Lambda_h}{\mu_h}\right\}\right)$ és $\left(0, \max\left\{V_m(0), \frac{\Lambda_m}{\mu_m}\right\}\right)$ intervallumban van. Ebben a fejezetben ezt ellenőrizzük numerikusan.



4.1. ábra. A fertőzött emberek és szúnyogok sűrűsége a (3.4) Ross modellben.

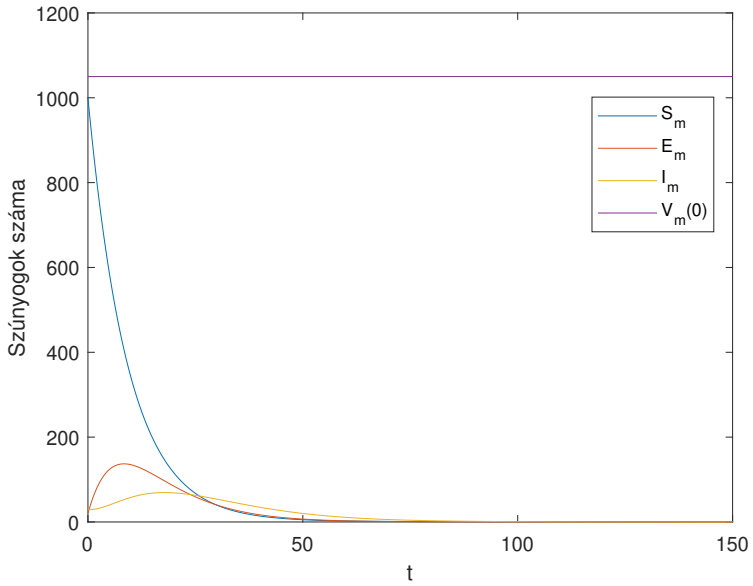
A numerikus megoldáshoz egy explicit módszert, az Explicit Euler módszert használtuk. A paraméterek beállítása a 33. oldalon található táblázatok szerint történtek. Az 3.1.2 állítás alapján a 3.4 Ross modell megoldása a $[0, 1]$ intervallumon marad. A 4.1 ábrán láthatjuk, hogy mind a fertőzött ember, mind a fertőzött szúnyog sűrűség az adott tartományban marad $t \to \infty$ esetén.

A kiterjesztett modell felsőkorlátja a 3.2.2 tétel alapján függ attól, hogy a kezdeti össznépesség hogyan viszonyul a születésszám és halálozási ráta arányához.

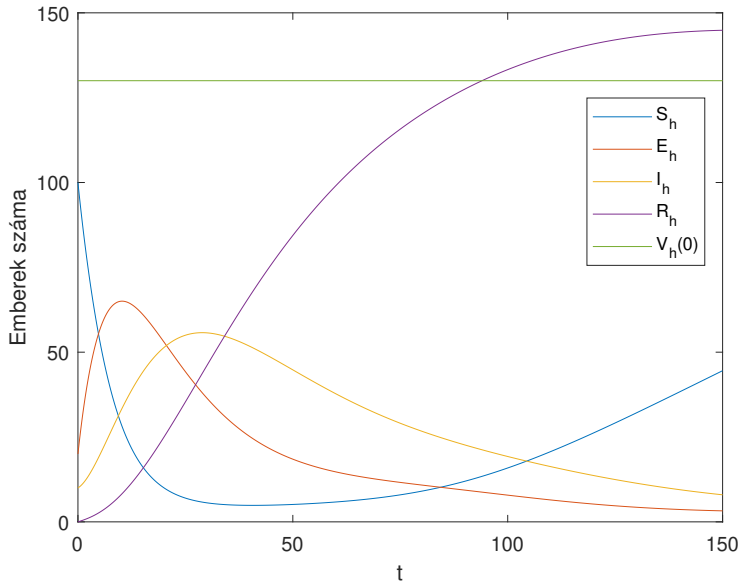


4.2. ábra. Az emberek számának alakulása a 4 osztályban a kiterjesztett (3.15) Ross modellben.

A 4.2 és 4.3 ábrák esetében olyan eseteket szimuláltunk, amikor az összpopuláció nagyobb, mint az imént említett arány, azaz $V_h(0) > \frac{\Lambda_h}{\mu_h}$ és $V_m(0) > \frac{\Lambda_m}{\mu_m}$.
4.2 ábra esetén $V_h(0) = 130$ és $\frac{\Lambda_h}{mu_h} = 6.67$, míg a 4.3 ábránál $V_m(0) = 1050$ és $\frac{\Lambda_m}{\mu_m} = 1.04$. Mindkét esetben látható, hogy az osztályokban lévő egyedek száma a kezdeti össznépesség alatt marad.
A 4.4 ábra esetében $V_h < \frac{\Lambda_h}{\mu_h}$, konkrétan $V_h(0) = 130$ és $\frac{\Lambda_h}{\mu_h} = 500000$. Itt R_h túllépi $V_h(0)$-t, azonban bőven a tétel adta korlát alatt marad.
Mindegyik esetben a megoldások az adott tartományokban maradnak $t \to \infty$ esetén.



4.3. ábra. A szúnyogok számának alakulása a 3 osztályban a kiterjesztett (3.15) Ross modellben.

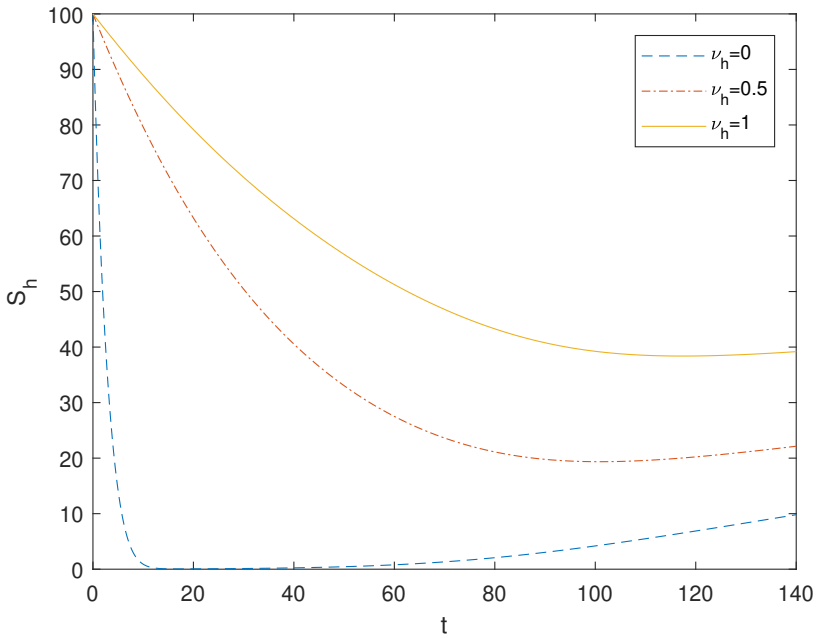


4.4. ábra. Az emberek számának alakulása a 4 osztályban a kiterjesztett (3.15) Ross modellben.

4.2. Antitest arány hatása

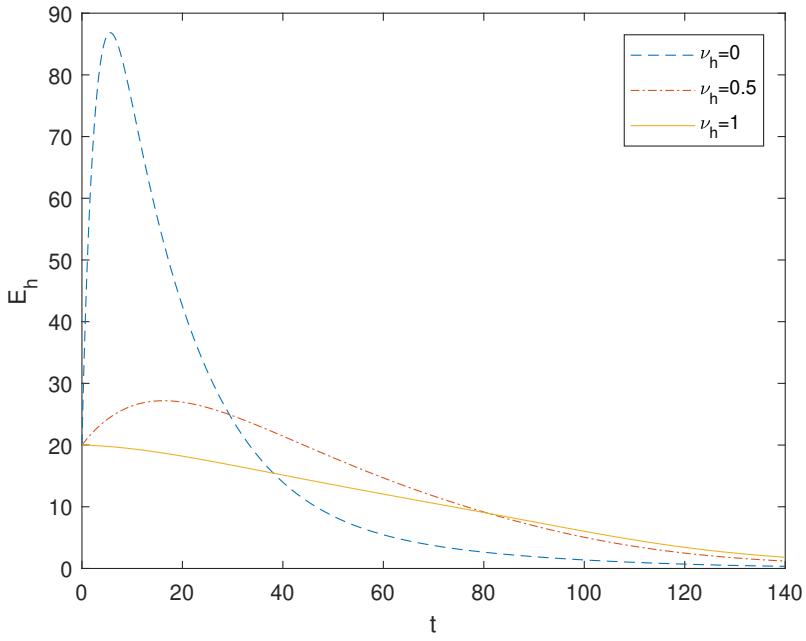
A kiterjesztett modell értelmezésénél említést tettünk arra, hogy az antitest képződés aránya csillapító tényezőként hat az S_h - E_h, illetve az S_m - E_m osztályok közötti mozgás erejére. A következő ábrák a fertőzhető, lappangó, fertőző és retirált emberek számának alakulását mutatja meg az antitest arány növelése mellett úgy, hogy a többi paraméterértéket nem változtatjuk.

A 4.5 ábrán láthatjuk, hogy az antitest arány növelése csökkenti a fertőzhető emberek számának hirtelen csökkenését.

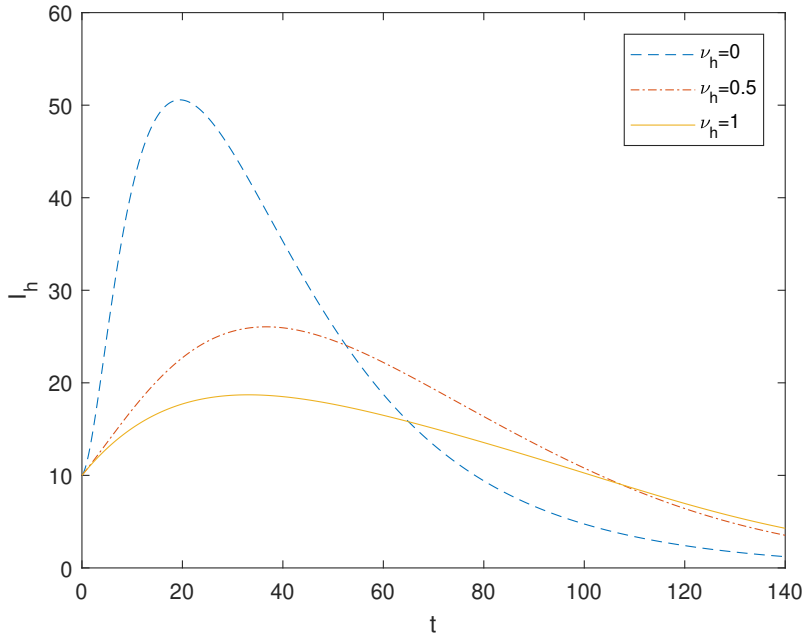


4.5. ábra. $S_h(t)$ alakulása különböző ν_h értékek esetén.

A 4.6 és 4.7 ábrán megfigyelhetjük, hogy az antitestek fokozott jelenléte az emberi szervezetben segíti a "járványgörbe laposítását", azaz a lappangó és a fertőző emberek számának csökkentését. Ennek nagy szerepe van a járványkezelésben, hiszen ilyenkor a fertőzöttek száma egy alacsonyabb értéknél maximalizálódik, és így az adott terület egészségügyi rendszere kevésbé lesz leterhelt.

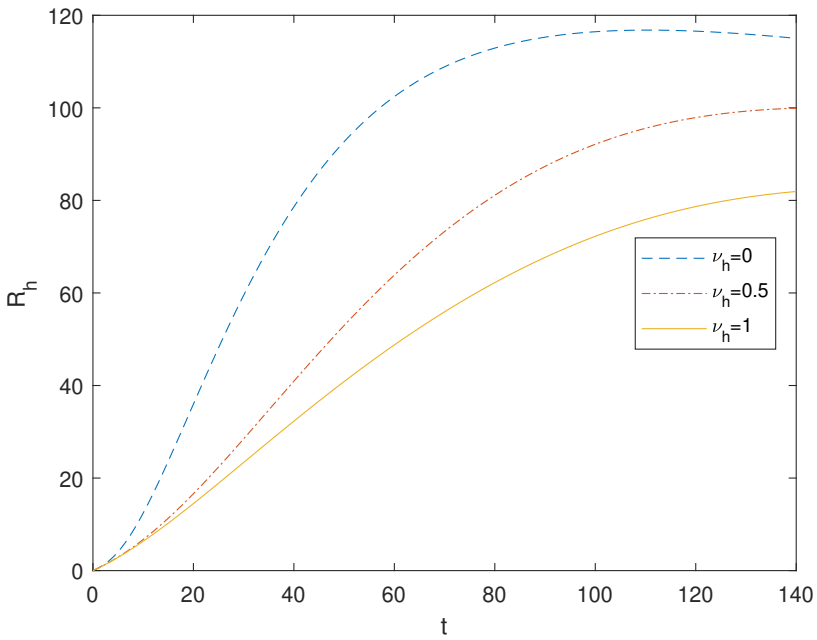


4.6. ábra. $E_h(t)$ alakulása különböző ν_h értékek esetén.



4.7. ábra. $I_h(t)$ alakulása különböző ν_h értékek esetén.

Végül a 4.8 ábrán a retirált osztályban lévő emberek számának alakulását láthatjuk az antitest arány növelése mellett.



4.8. ábra. $R_h(t)$ alakulása különböző ν_h értékek esetén.

A paraméter-, és kezdetiértékek az 5.4 táblázat alapján kerültek beállításra.

5. fejezet

Összefoglaló

A dolgozatban bevezettük az ún. SIR modellt és beláttuk annak nemnegativitási tulajdonságát. A 2. fejezetben megmutattuk, hogy az általános SIR modellből hogyan származtatható Ronald Ross malária terjedési modellje, továbbá annak egy kiterjesztett változata.
Beláttuk, hogy a Ross modell megoldása korlátos marad $t \to \infty$ esetén, illetve a triviális egyensúlyi ponton kívül megadtuk az endémiás egyensúlyi pontját is és megvizsgáltuk azok stabilitását.

A dolgozat fókuszában a kiterjesztett modell [1] állt, melyet összehasonlítottunk a Ross-modellel, hogy lássuk, milyen előnyökkel rendelkezik vele szemben. A kiterjesztett modell komplexitása miatt nagy hangsúlyt fektettünk annak megértésére és értelmezésére.
Biológiai jellegéből adódóan a modellnek bizonyos kvalitatív tulajdonságoknak meg kell felelnie, ezért erre vonatkozó tételeket mondtunk ki, és bizonyítottunk új módon. Megmutattuk, hogy a fertőzöttségségmentes egyensúlyi ponton kívűl létezik endémiás egyensúlyi pont is.

A dolgozat végén a tételek adta feltételek különböző eseteire végeztünk numerikus szimulációkat Matlab segítségével. Végül megnéztük, hogy hogyan alakul a különböző osztályokban lévő emberek száma az antitestek arányának változtatásával.

$I_h(0) = 0.01$	$I_m(0) = 0.01$
$a = 0.4$	$m = 0.6$
$b = 0.3$	$c = 0.5$
$r = 0.002$	$\mu = 0.2$

5.1. táblázat. A 4.1 ábra kezdeti-, és paraméterértékei.

$S_h(0) = 100$	$E_h(0) = 20$	$I_h(0) = 10$	$R_h(0) = 0$
$S_m(0) = 1000$	$E_m(0) = 20$	$I_m(0) = 30$	
$\Lambda_h = 0.0004$	$\Lambda_m = 0.07$	$\beta_h = 0.2$	$\beta_m = 0.09$
$\mu_h = 0.00006$	$\mu_m = 0.067$	$\delta_h = 0.001$	$\delta_m = 0.01$
$\alpha_h = 0.06$	$\alpha_m = 0.055$	$r = 0.04$	$\omega = 0.0014$
$b = 0.15$	$\nu_h = 0.7$	$\nu_m = 0.3$	

5.2. táblázat. 4.2 - 4.3 ábrák kezdeti-, és paraméterértékei.

$S_h(0) = 100$	$E_h(0) = 20$	$I_h(0) = 10$	$R_h(0) = 0$
$S_m(0) = 1000$	$E_m(0) = 20$	$I_m(0) = 30$	
$\Lambda_h = 0.5$	$\Lambda_m = 0.07$	$\beta_h = 0.2$	$\beta_m = 0.09$
$\mu_h = 0.000001$	$\mu_m = 0.067$	$\delta_h = 0.001$	$\delta_m = 0.01$
$\alpha_h = 0.06$	$\alpha_m = 0.055$	$r = 0.04$	$\omega = 0.002$
$b = 0.15$	$\nu_h = 0.2$	$\nu_m = 0.3$	

5.3. táblázat. A 4.4 ábra kezdeti-, és paraméterértékei.

$S_h(0) = 100$	$E_h(0) = 20$	$I_h(0) = 10$	$R_h(0) = 0$
$S_m(0) = 1000$	$E_m(0) = 20$	$I_m(0) = 30$	
$\Lambda_h = 0.000215$	$\Lambda_m = 0.07$	$\beta_h = 0.1$	$\beta_m = 0.09$
$\mu_h = 0.0000548$	$\mu_m = 1/15$	$\delta_h = 0.001$	$\delta_m = 0.01$
$\alpha_h = 1/17$	$\alpha_m = 1/18$	$r = 0.05$	$\omega = 1/730$
$b = 0.12$	$\nu_h = 0/0.5/1$	$\nu_m = 0.3$	

5.4. táblázat. 4.5 - 4.8 ábrák kezdeti-, és paraméterértékei.

Hivatkozások

[1] *S. Olaniyi, O.S. Obabiyi: Mathematical Model For Malaria Transmission Dynamics in Human and Mosquito Populations with Nonlinear Forces of Incfection*, Internal Journal of Pure and Applied Mathematics 88 (2013), 125-156

[2] *I. Faragó, F. Dorner: Two Epidemic Propagation Models and Their Properties*, Advances in High Performance Computing, Springer (2020)

[3] *I. Faragó, M. Mincsovics, R. Mosleh: Reliable numerical modelling of malaria propagation*, Application of Mathematics (2018)

[4] *S. Mandal, R. R. Sarkar, S. Sinha: Mathematical models of malaria*, Malaria Journal (2011)

[5] *V. Capasso: Mathematical Structures of Epidemic Systems*, Springer (1993)

[6] *MTA Ökológiai Kutatóközpont - Újonnan megjelenő betegségek Magyarországon*

[7] *World Health Organization - World Malaria report 2019*

[8] *F. C. Hoppensteadt: Mathematical Methods for Analysis of a Complex Disease* AMS, New York, Courant Institute of Mathematical Sciences (2011)

[9] *F. Dorner, R. Mosleh: Analysis of ODE Models for Malaria Propagation*, Acta Marisiensis. Seria Technologica, vol. 17 (XXXIV) (2020), 31-39

[10] *O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek and J.A.J. Metz: On the defination and computation of the basic reproduction ratio in models for infectious diseases in heterogenous populations*, J. Math. Biol, 365-382 (1990)

[11] *P. Van den Driessche, J. Watmough: Reproduction numbers and subtreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Bios, 29-48 (2002)

[12] *W.O. Kermack, A.G. McKendrick: Contributions to the mathematical theory of epidemics*, Royal Society (1927)

[13] *R. Ross: The Prevention of Malaria*, Murray, London (1911)