

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR

Nemlineáris járványterjedési modellek

MSc szakdolgozat

Írta:

Borostyán Dóra
Alkalmazott matematikus MSc,
Alkalmazott analízis szakirány

Témavezetők:

Horváth Róbert
egyetemi docens,
BME Matematika Intézet,
Analízis Tanszék

Faragó István
egyetemi tanár,
Alkalmazott Analízis és
Számításmatematikai Tanszék



2016
Budapest

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Előismeretek	6
2.1. A dinamikai rendszerek és a közönséges differenciál- egyenlet-rendszerek kapcsolata	6
2.2. Stabilitásvizsgálat	9
2.2.1. Ljapunov-módszer, La Salle-elv	9
2.2.2. Linearizálás	11
3. A HIV/AIDS járványterjedés matematikai modellezése	12
3.1. Egy populációból álló HIV/AIDS modellek egyszintű fertőződéssel	15
3.1.1. Model I.	16
3.1.2. Model II.	23
3.2. Egy populációból álló modellek időbeli eloszlás szerinti fertőzéssel	26
3.3. Egy populációból álló modellek többszintű fertőződéssel és változó fertőző-képességgel	28
4. Összefoglalás	32
Irodalomjegyzék	34

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Horváth Róbertnek és Faragó Istvánnak. Elsőként szeretném megköszönni Horváth Róbertnek, hogy lehetőséget adott az általa kiírt témakör feldolgozására, továbbá, hogy mindig szánt időt a kérdéseim megválaszolására, a türelmes és kedves hozzáállását és a diplomamunka elkészítése során adott hasznos tanácsait. Ezenfelül szeretném megköszönni Faragó Istvánnak, hogy elvállalta a szakdolgozat belső konzulensi szerepét.

1. fejezet

Bevezetés

Szomorú tény, hogy nem csak a korábbi történelmi korszakokban, hanem napjainkban a modern orvostudomány idején is előfordulnak súlyos fertőző betegségek és világméretű járványok szedik áldozataikat. Az emberiséget sújtó legpusztítóbb járványok között tartják számon a pestist, a himlőt, az influenzát és az AIDS-et. Ezek közül az utóbbi - az elmúlt évek során igen nagy mértékben terjedő betegség - ihlette szakdolgozatom témakörét, mely a HIV/AIDS megfertőződés folyamatával kapcsolatos matematikai modellek felállítását és ezek vizsgálatát helyezi előtérbe. Elsőként azonban szükséges megismernünk néhány alapinformációt magáról a betegségről. A következő bekezdésekben szereplő információk a [5] és [7] forrásokból származnak.

Az AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome = szerzett immunhiányos tünetegyüttes) a HIV (Human Immunodeficiency Virus = emberi immunhiány vírusa) által okozott tünetegyüttes, mely gyakorlatilag 100 %-os halálozási aránnyal jár. Csak 1981-ben azonosították, de már sokkal korábban létezett. Időközben a fertőzés lényegében gyógyíthatóvá vált. A vírus sejtpusztítást végez az immunrendszerben, annak fokozatos leépítése révén daganatok kialakulását segíti elő. A fertőzést követően viszonylag sok idő elteltével (átlagosan 5 évvel később) jelentkeznek a tünetek, de a fertőzött személyek már továbbadhatják a vírust. A megfertőződés történhet közvetlenül nyálkahártya érintkezéssel, vagy különböző testnedvek segítségével, mint a vér, ondó, hüvelyváladék, előváladék és anyatej. Így a vírus átadása lehetséges vérátömlesztés révén, fertőzött injekciós tű használatakor, közösülés közben, valamint anya és gyermeke között a terhesség idején, majd a szülés és szoptatás alatt. Úgy is terjedhet a HIV fertőzés, ha ezen folyadékok valamelyike kontaktusba kerül a nyálkahártya, illetve a bőr sérülésével. 1981. december 1-én regisztrálták az AIDS-et különálló betegségként, de a vírus terjedésének menete 1959-ig vezethető vissza. A tudomány mai állása szerint a HIV a XX. század első felében alakult ki Fekete-Afrikában. A WHO 2008-ban kiadott becslése szerint 2007-ben mintegy

33,2 millió ember szenvedett AIDS-ben és 2,1 millió halt meg, köztük 330 ezer gyerek. A fertőzöttek több mint háromnegyede Fekete-Afrikában él. Napjainkban már rendkívül hatékony gyógyszerek léteznek, amelyekkel a vírus szaporodása jelentős mértékben lelassítható, sőt ma már a vírusfertőzés megszüntethető. A vírus szaporodását gátló gyógyszerek nem gyógyítják meg a HIV-fertőzést, de nagy mértékben lelassítják az immunrendszer leépülését. A HIV-fertőzés ilyen módon kezelhető, sőt egyre inkább gyógyítható krónikus fertőzéssé vált.

Magyarországon az elmúlt 3 évben kezdett nagyobb mértékű növekedésbe a HIV fertőzöttek száma. Az (a) ábrán látható, hogy többségében férfiak körében gyakori a betegség, továbbá hogy 1985-től tekintve a 2015-ös év második negyedévének végére a HIV fertőzött egyedek száma majdnem elérte a 3000 főt. Ezek közül a bejelentett AIDS betegek száma a második negyedév végére 820 fő ((b) ábra), melyből a betegek 87%-a férfi.

Év	Férfi	Nő	Ismeretlen	Összesen
1985-2009	1343	224	204	1771
2010	142	9	31	182
2011	122	12	28	162
2012	186	14	19	219
2013	191	17	32	240
2014	213	20	38	271
2015 I-II. n.év	97	16	20	133
Összesen	2294	312	372	2978

(a) A Magyarországon regisztrált HIV fertőzöttek nemenkénti megoszlása a verifikálás éve szerint [5]

Év	Férfi	Nő	Összesen
1986-2009	519	76	595
2010	26	2	28
2011	27	5	32
2012	45	3	48
2013	38	4	42
2014	41	10	51
2015 I-II. n.év	19	5	24
Összesen	715	105	820

(b) A Magyarországon bejelentett AIDS betegek száma a megbetegedés éve és nemek szerint [5]

A betegség lefolyása öt szakaszra osztható:

- 1. szakasz – HIV fertőzés utáni 3-4 hét a HIV vírus lappangási időszaka, a beteg még nem AIDS-es.
- 2. szakasz – Primer vagy akut HIV tünetegyüttes – a HIV fertőzést követő 3-6 hétben jelenik meg. A fertőzöttek 1-2 hét elteltével hirtelen tünetmentessé válnak.
- 3. szakasz – Krónikus tünetmentes HIV betegség – Semmilyen klinikai tünet nem tapasztalható, az immunrendszer funkciója kielégítő, de közben a vírus szaporodása változatlan mértékben zajlik. Ez az állapot 3-8 évig tart.
- 4. szakasz – Tünetes HIV betegség – Megjelenik a krónikus, megmagyarázhatatlan hasmenés időszaka, és tovább tart, mint egy hónap. Nyirokcsomó-megnagyobbodás, fogyás, lázrohamok, éjjeli izzadás, szájpenész, övsömör jellemzik.

- 5. szakasz – Kifejlett HIV betegség, AIDS stádium, azaz maga az AIDS betegség. Ennek átlagos időtartama 6 hónaptól 2 évig terjed, mely halállal végződik.

A szakdolgozat célja a nemlineáris járványterjedési modellek (ezen belül a HIV/AIDS modellek) megismerése és a járványok lefolyásának numerikus modellezése. Mindezt a Capasso-féle könyv [1] segítségével teszem, melyből a HIV/AIDS fertőződés folyamatára vonatkozó nemlineáris modelleket tartalmazó fejezetet veszem alapul. Céлом ezen fejezet feldolgozása, vagyis hogy az [1]-ben bemutatott modelleket és velük kapcsolatos állításokat, tételeket, bizonyításokat értelmezsem, magyarázzam és közérthetővé tegyem. Elsőként a dolgozat 2. fejezetében megismerkedünk a szükséges alapfogalmakkal, tételekkel, eljárásokkal, amelyek elengedhetetlenek a későbbi fejezetekben lévő tételek bizonyításainak megértéséhez. Az ebben a fejezetben említésre kerülő definíciók, tételek és lemmák a [2] és [3] forrásokból származnak. A 3. fejezetben kerülnek bemutatásra az [1]-beli nemlineáris modellek. Ezen belül pontosabban az egy populációból álló modellek, melyek közül 4 különböző rendszer ismertetésére kerül sor. Az itt taglalt modellekkel kapcsolatban elhangzó tételek, állítások bizonyításaiban szereplő ábrákat MATLAB segítségével állítom elő, ezekkel is könnyebbé téve az adott tételek értelmezhetőségét.

2. fejezet

Előismeretek

2.1. A dinamikai rendszerek és a közönséges differenciálegyenlet-rendszerek kapcsolata

A lineáris közönséges differenciálegyenletekkel ellentétben a nemlineáris közönséges differenciálegyenletek vizsgálatai során gyakorta előfordul, hogy ezek képlettel való megoldása csak nagyon speciális esetben lehetséges. Ekkor a megoldás képletének ismerete nélkül a megoldás tulajdonságait próbáljuk valamilyen módon meghatározni. Ez esetben a rendszerre, mint dinamikai rendszerre gondolunk, aminek a pályáit szeretnénk tanulmányozni.

A későbbi modellek, valamint a vizsgálódások kiindulópontjának az alábbi autonóm, közönséges differenciálegyenlet-rendszert tekintjük:

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \tag{2.1}$$

ahol $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ ismeretlen függvény, $f : M \rightarrow \mathbb{R}^n$ ($M \subset \mathbb{R}^n$) pedig folytonosan differenciálható függvény. Az egyenlet $x(0) = p$ kezdeti feltételét kielégítő megoldását jelöljük $\varphi(t, p)$ -vel. A φ függvény eleget tesz a dinamikai rendszerek alábbi definíciójának.

2.1.1. Definíció. *A $\varphi : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ folytonosan differenciálható függvényt folytonos idejű dinamikai rendszernek nevezzük, ha teljesíti az alábbi két feltételt.*

- Minden $p \in \mathbb{R}^n$ esetén $\varphi(0, p) = p$,
- Minden $p \in \mathbb{R}^n$ és $t, s \in \mathbb{R}$ esetén $\varphi(t, \varphi(s, p)) = \varphi(t + s, p)$.

Tehát a fenti közönéges differenciálegyenlet megoldása dinamikai rendszert határoz meg. A dinamikai rendszerek közti értelmezésben $\varphi(t, p)$ azt az állapotot jelöli, ahová a rendszer p állapotból indulva t idő múlva jut. Az előző definíció kiterjeszthető az időhalmaz \mathbb{R} -ről \mathbb{Z} -re történő módosításával, mellyel a diszkrét idejű dinamikai rendszerek fogalmát nyerjük.

2.1.2. Definíció. *A $\varphi : \mathbb{Z} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ folytonos függvényt diszkrét idejű dinamikai rendszernek nevezük, ha teljesíti az alábbi két feltételt.*

- Minden $p \in \mathbb{R}^n$ esetén $\varphi(0, p) = p$,
- Minden $p \in \mathbb{R}^n$ és $k, m \in \mathbb{Z}$ esetén $\varphi(k, \varphi(m, p)) = \varphi(k + m, p)$.

A (2.1) rendszerre vonatkozó $x(t) \equiv p$ alakú konstans megoldások az $f(p) = 0$ egyenletrendszer megoldásával kaphatóak. Ezen p pontokat a rendszer egyensúlyi/stacionárius pontjainak nevezük. Az egyensúlyi pontok stabilitása meghatározható az alábbi definíció segítségével.

2.1.3. Definíció. *A (2.1) rendszer $p \in M$ egyensúlyi pontját stabilisnak nevezük, ha minden $\epsilon > 0$ számhoz létezik olyan $\delta > 0$ szám, hogy*

$$q \in M, |q - p| < \delta, t \geq 0 \text{ esetén } |\varphi(t, q) - p| < \epsilon.$$

Az egyensúlyi pontot aszimptotikusan stabilisnak nevezük, ha stabilis és q fenti választása mellett $t \rightarrow +\infty$ esetén $|\varphi(t, q) - p| \rightarrow 0$, lásd 2.1 ábra. Az egyensúlyi pontot instabilisnak nevezük, ha nem stabilis.

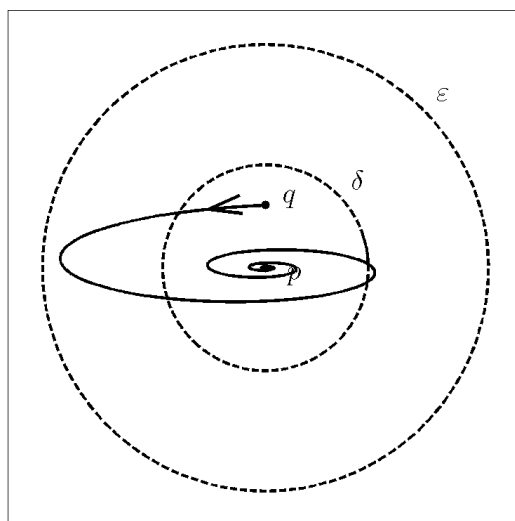
A dinamikai rendszerek vizsgálatának fő tárgya a pályák geometriai jellemzése. Egy p pont pályája a

$$\{\varphi(t, p) : t \in \mathbb{T}\}$$

halmaz ($\mathbb{T} := \mathbb{R}$ vagy \mathbb{Z}), amely folytonos esetben egy görbe, diszkrét esetben pedig egy pontsorozat a fázistérben.

A kétdimenziós rendszerek esetében előfordulhatnak úgynevezett globális alakzatok, amelyekre az egyik leggyakoribb példa a periodikus pálya.

2.1.4. Definíció. *A p nem egyensúlyi pontot periodikus pontnak nevezük, ha létezik $T > 0$, melyre $\varphi(T, p) = p$. A p pont pályáját periodikus pályának nevezük, a legkisebb ilyen T értéket a pálya periódusának hívjuk.*



2.1. ábra. Aszimptotikus egyensúlyi pont [2]

Periodikus megoldás létezését a Poincaré-Bendixson tétellel lehet igazolni két dimenzióban.

2.1.5. Tétel (Poincaré-Bendixson-tétel gyenge alakja). *Legyen $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ folytonosan differenciálható függvény, és tekintsük az $\dot{x}(t) = f(x(t))$ kétdimenziós rendszert. Ha $K \subset \mathbb{R}^2$ pozitívan invariáns (azaz $\forall t \in \mathbb{R}$ -re és $\forall q \in K$ -ra $\varphi(t, q) \in K$), kompakt halmaz, melyben nincs egyensúlyi pont, akkor K -ban van a rendszernek periodikus pályája. A fenti tulajdonságú K halmazt Bendixson-féle zsáknak nevezik.*

Abban az esetben, ha nem találunk Bendixson-féle zsákot (az előző definícióbeli K halmazt), még nem lehetünk biztosak abban, hogy nem létezik periodikus pálya. Emiatt egy olyan tételre is szükség van, amely a periodikus pálya nem létezésére ad feltételt. Ebben az esetben a Bendixson-kritérium alkalmazható.

2.1.6. Tétel (Bendixson-kritérium). *Ha $H \subset \mathbb{R}^2$ olyan egyszeresen összefüggő nyílt halmaz, amelyen a $\text{div} f = \partial_1 f_1 + \partial_2 f_2$ függvény állandó előjelű, és legfeljebb egy görbe pontjaiban tűnik el, akkor az $\dot{x}(t) = f(x(t))$ kétdimenziós rendszernek nincs teljesen a H halmazban haladó periodikus pályája.*

Mivel egy periodikus megoldás nem lehet asszimptotikusan stabilis, így szükségessé válik az attraktor fogalom bevezetése:

2.1.7. Definíció. *A disszipatív rendszerek jellemzője, hogy a mozgás, időbeli változás során a rendszer teljes energiáját folyamatosan csökkenti valamilyen veszteségekkel járó*

folymat. Ekkor az eltérő kezdőfeltételekkel indított pályák a fázistérnek egy nullmértékű részhalmazához tartanak. Ez a részhalmaz vonzza a pályákat, ezért attraktornak nevezzük.

2.2. Stabilitásvizsgálat

Ebben az alfejezetben a dinamikai rendszerek stabilitásvizsgálatára használt legismertebb módszerek kerülnek bemutatásra.

2.2.1. Ljapunov-módszer, La Salle-elv

Az autonóm, nemlineáris differenciálegyenletek megoldásainak stabilitásvizsgálatára alkalmazható a Ljapunov-módszer. Legyen $M \subset \mathbb{R}^n$ tartomány, $f : M \rightarrow \mathbb{R}^n$ folytonosan differenciálható függvény. Az autonóm rendszer $x(0) = p$ kezdeti feltételét kielégítő megoldást jelöljük ismét $\varphi(t, p)$ -vel. Definiálunk M -en egy olyan folytonosan differenciálható függvényt, úgynevezett Ljapunov-függvényt, amely egít a megoldások viselkedésének vizsgálatában. A legfőbb elvárások a Ljapunov-függvény megválasztásakor:

- a függvényérték változásából eldönthető legyen, hogy a megoldás közeledik-e az egyensúlyi ponthoz,
- a függvény monotonitása a trajektóriák mentén eldönthető legyen a megoldások kiszámítása nélkül.

Az első ponthoz elegendő, ha az egyensúlyi pont minimumhelye a függvénynek, a másodikhoz viszont szükséges bevezetni az alábbi definíciót.

2.2.1. Definíció. *A $V \in C^1(M, \mathbb{R})$ Ljapunov-függvény deriváltja a (2.1) rendszer szerint az alábbi függvény*

$$L_f V = \langle V', f \rangle \text{ azaz } L_f V(p) = \langle V'(p), f(p) \rangle, \quad p \in M.$$

2.2.2. Lemma. *Legyen x a (2.1) differenciálegyenlet egy megoldása. Ekkor a $V^* := V \circ x$ képlettel definiált függvényre $\dot{V}^*(t) = (L_f V)(x(t))$, $t \in D_x$ (ahol D_x az x értelmezési tartománya).*

Tehát a stabilitásvizsgálat során az $L_f V$ előjele alapján dönthető el, hogy a V függvény a megoldások mentén növekszik vagy csökken. Abban az esetben, ha a V függvény állandó a megoldások mentén, az alábbi elnevezés használatos.

2.2.3. Definíció. A $V \in C^1(M, \mathbb{R})$ függvényt a (2.1) rendszer első integráljának nevezik, ha $L_f V = 0$.

Ezek után ismertetem a Ljapunov-tételeket.

2.2.4. Tétel (Ljapunov stabilitási tétele). Ha megadható a $p \in M$ egyensúlyi pont valamely nyílt $U \subset M$ környezetén olyan $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ folytonosan differenciálható függvény, melyre

1. $V(p) < V(q)$ minden $q \in U \setminus \{p\}$ pontban, és
2. $(L_f V)(q) \leq 0$ minden $q \in U \setminus \{p\}$ pontban,

akkor a p egyensúlyi pont stabilis. Ha $(L_f V)(q) < 0$ minden $q \in U \setminus \{p\}$ pontban, akkor a p egyensúlyi pont aszimptotikusan stabilis.

2.2.5. Tétel (Ljapunov instabilitási tétele). Ha a p egyensúlyi pont valamely nyílt $U \subset M$ környezetén megadható olyan $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ folytonosan differenciálható függvény, melyre

1. p nem lokális minimumhelye a V függvénynek, és
2. $(L_f V)(q) < 0$ minden $q \in U \setminus \{p\}$ pontban,

akkor a p egyensúlyi pont instabilis.

A Ljapunov stabilitási tételből nem mindig igazolható egyértelműen az aszimptotikus stabilitás, ez esetben hasznos az alábbi tétel/módszer ismerete.

2.2.6. Tétel (Barbasin-Kraszovszkij tétel vagy La Salle-elv). [3, p. 176]

Ha megadható a $p \in M$ egyensúlyi pont valamely nyílt $U \subset M$ környezetén olyan $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ folytonosan differenciálható függvény, melyre

1. $V(p) < V(q)$ minden $q \in U \setminus \{p\}$ pontban,
2. $(L_f V)(q) \leq 0$ minden $q \in U \setminus \{p\}$ pontban, és
3. az $\mathbb{R} \ni t \rightarrow p$ megoldáson kívül az U halmazban nem halad más olyan teljes megoldás trajektóriája, melynek mentén V értéke állandó,

akkor a p egyensúlyi pont aszimptotikusan stabilis.

2.2.2. Linearizálás

A nemlineáris rendszerek esetében a fáziskép osztályozásakor csak az egyensúlyi pontok körüli lokális fáziskép vizsgálata hajtható végre. Ez megtehető a linearizálás módszerével, amely a következőképp értelmezhető. Az $y(t) = x(t) - p$ függvényre felírt differenciálegyenlet:

$$\dot{y}(t) = \dot{x}(t) = f(x(t)) = f(p) + f'(p)y(t) + r(y(t)) = f'(p)y(t) + r(y(t)),$$

ahol r a maradéktagot jelöli. Ekkor a p egyensúlyi pont környezetében a fázisképet az $\dot{y}(t) = f'(p)y(t)$ linearizált egyenlet határozza meg, amelynek $f'(p)$ mátrixát Jacobi-mátrixnak nevezzük. Ennek segítségével az alábbi tétel alapján határozható meg a stabilitás.

2.2.7. Tétel.

1. *Ha az $f'(p)$ mátrix minden sajátértékének negatív a valós része, akkor p aszimptotikusan stabilis egyensúlyi pontja a (2.1) rendszernek.*
2. *Ha az $f'(p)$ mátrixnak van pozitív valósrésű sajátértéke, akkor p instabilis egyensúlyi pontja a (2.1) rendszernek.*

3. fejezet

A HIV / AIDS járványterjedés matematikai modellezése

Ma már rengeteg szakirodalom elérhető a nemi betegségek terjedésével foglalkozó matematikai modellezési módszerekről. Ezek többsége olyan klasszikus matematikai járványtani modelleken alapszik, amelyek a valóságban is releváns paraméterek beépítésével igyekeznek minél életszerűbb modelleket alkotni. Ezen modellek létrejöttének célja elsősorban az volt, hogy tanulmányozható lehessen a járványterjedés folyamatának szerkezete. Ugyanakkor ezen eredmények sok egyéb célra is felhasználhatóak, például hogy megjósolható legyen egy jövőbeni járvány kitörésének lefolyása, vagy épp stratégiák kidolgozásához, hogy ezáltal a későbbiekben a járványok kontrollálhatóak legyenek.

Minden ismertetésre kerülő modell esetén az úgynevezett általános nemlineáris SEIRS típusú modellt tekintjük kiindulási pontnak. Tegyük fel, hogy a fejezetben bemutatásra kerülő modellekben a populáció homogén, tehát a populáció minden fertőzött egyede ugyanolyan mértékben van megfertőződve. A SEIRS modell alapkonceptiója szerint a vizsgált egyedek az alábbi osztályokba sorolhatóak:

- *S: a fertőzhető egyedek (susceptibles)*
- *E: olyan fertőzött egyedek, akikben lappang a betegség és még nem tudják továbbadni a vírust (exposed)*
- *I: azon fertőzött egyedek, akik átadhatják a betegséget (infectives)*
- *R: azon eltávolított egyedek, akiknél a betegség lefolyása véget ért és már vagy meghaltak, vagy ha felépültek, akkor már teljesen immunisak, vagy izolálva lettek, így már nem fertőzhetnek tovább (removed).*

Az S , E , I , R betűk nem csak az osztályokat, hanem a bennük lévő egyedek számát is jelölik. A teljes népességet jelölje N , amelynek értéke az $S + E + I + R$ módon adható meg. További fontos tényező a $g(I)$ fertőzés-függvény, mely a megfertőzés erejét/mértékét fejezi ki. A fertőzés-függvénytől elvárt tulajdonságok az alábbiak:

- i) $g(0) = 0$
- ii) $g(I) > 0$, minden $I > 0$ esetén.

Ennek alakja többféleképpen megválasztható. Jelen fejezetben feltesszük, hogy a fertőzési függvény nemlineáris, azaz speciálisan:

$$g(I) = kI^p, \quad p > 0$$

ahol k a fertőzési ráta. A $g(I)$ fertőzés-függvény megadja, hogy egy időegység alatt a fogékonyak hányadrésze fertőződik meg. A megfertőződés gyakorisága, vagyis az egységnyi idő alatt újonnan megfertőzött egyedek száma az előfordulási rátával (*incidence rate*) adható meg, amely a fertőzés-függvény segítségével a lineáris esetben

$$\text{incidence rate} = g(I)S$$

módon definiált. Mostani modellünkben az

$$\text{incidence rate} = g(I)S^q = kI^p S^q, \quad q > 0$$

alakot fogjuk használni Severo [4] javaslatára. Tegyük fel most, hogy a teljes népesség (N) állandó, pontosabban, hogy

$$S + E + I + R = 1.$$

Ekkor az idő múlásával mindig ugyanannyi lesz a létszám, azaz ahány egyed kikerül a rendszerből, ugyanannyinak be is kell kerülnie. Például: ahányan kiesnek a modellből a természetes elhalálozás okán, annyi egyednek szükséges visszakerülnie az S osztályba annak érdekében, hogy tartsák az állandó népességet. Emiatt a visszatérő, körforgás-szerű folyamat miatt is nevezik SEIRS modellnek a rendszert, az utolsó S betűvel arra utalva, hogy az R osztályból ismét az S osztályba kerülhetnek az egyedek. Az R -beliekre két eset áll fenn, egy R -beli egyed vagy meghal és kikerül a rendszerből, vagy újra fogékonyvá válik, és visszakerül a rendszerbe. Ezek ismeretében az általános nemlineáris SEIRS modell a

következőképpen írható fel:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(I)S^q + \mu - \mu S + \delta R \\ \frac{dE}{dt} = g(I)S^q - (\epsilon + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} = \epsilon E - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - (\delta + \mu)R \end{cases} \quad (3.1)$$

Az egyenletrendszerbe több fontos "életszerű" paraméter lett beépítve annak érdekében, hogy egy valóságosabb modellt nyerjünk. A (3.1) rendszerben található ismeretlen változók jelentései:

- μ : halálozási ráta (természetes halál által)
- δ : az R osztályban lévők immunitásvesztési rátája
- ϵ : annak a folyamatnak az arányát fejezi ki, amikor a már fertőzött, lappangó vírussal rendelkező egyedek átkerülnek az E osztályból az I osztályba
- γ : annak a folyamatnak az arányát fejezi ki, amikor a már korábban beteg egyedek átkerülnek az I osztályból az R osztályba.

A (3.1) rendszer által meghatározható kezdetiérték-problémát korrekt kitűzésűnek nevezzük, mivel bármely kezdeti feltétel esetén, minden $t \geq 0$ -ra létezik egyértelmű megoldás, és a megoldás folytonosan függ a kezdeti feltételtől és a feladat paramétereitől. A nemnegatív ortáns pozitívan invariáns a rendszerre nézve, így mindig tartalmazni fog triviális egyensúlyi helyzetet ($S = 1; E = I = R = 0$), amely a betegségmentes állapotot szemlélteti. Minden egyensúlyi állapotra teljesülnie kell az alábbiaknak:

$$E = \left(\frac{\gamma + \mu}{\epsilon} \right) I, \quad (3.2)$$

$$R = \frac{\gamma}{\delta + \mu} I, \quad (3.3)$$

továbbá

$$kI^p \underbrace{(1 - E - I - R)^q}_{=S^q} = (\epsilon + \mu)E. \quad (3.4)$$

Nemtriviális egyensúlyi helyzet esetén ($I > 0$) a (3.2)-t és (3.3)-t behelyettesítve a (3.4)-be:

$$\begin{aligned}
kI^p(1 - E - I - R)^q &= (\epsilon + \mu)E \\
kI^p \left(1 - \left(\frac{\gamma + \mu}{\epsilon} \right) I - I - \left(\frac{\gamma}{\delta + \mu} \right) I \right)^q &= (\epsilon + \mu) \left(\frac{\gamma + \mu}{\epsilon} \right) I \\
I^{p-1} \left(1 - I \left(\frac{(\gamma + \mu)(\delta + \mu) + \epsilon(\delta + \mu) + \gamma\epsilon}{\epsilon(\delta + \mu)} \right) \right)^q &= \frac{(\epsilon + \mu)(\gamma + \mu)}{\epsilon k} \\
I^{p-1} \left(1 - I \left(\frac{(\delta + \mu)(\gamma + \mu + \epsilon) + \gamma\epsilon}{\epsilon(\delta + \mu)} \right) \right)^q &= \frac{(\epsilon + \mu)(\gamma + \mu)}{\epsilon k},
\end{aligned}$$

ahol jelölje

$$H = \frac{\epsilon(\delta + \mu)}{(\delta + \mu)(\gamma + \mu + \epsilon) + \gamma\epsilon},$$

és

$$\sigma = \frac{\epsilon k}{(\epsilon + \mu)(\gamma + \mu)}.$$

Ezen jelölésekkel a (3.4) a következőképp írható fel:

$$I^{p-1} \left(1 - \frac{I}{H} \right)^q = \frac{1}{\sigma}. \quad (3.5)$$

A nemtriviális egyensúlyi állapot (S^*, E^*, I^*, R^*) meghatározásához $I^* < H$ feltétel esetén kapunk $S < 1$ értéket. Az I^* megadása után az E^*, R^* megkaphatók a (3.2) és (3.3)-ból, valamint S^* az alábbi módon:

$$S^* = 1 - \frac{I^*}{H}.$$

Miután megkapjuk a nemtriviális egyensúlyi állapotot, megvizsgálhatjuk ezen állapot stabilitását. A nemlineáris SEIRS modellre ezek a vizsgálatok megtalálhatók a [1] könyvben.

Az általános nemlineáris modell bevezető tárgyalása után térjünk át a HIV/AIDS modellekre. Ezen modelleknél részletesen is bemutatjuk majd a stabilitásvizsgálatot.

3.1. Egy populációból álló HIV/AIDS modellek egyszintű fertőződéssel

Ebben a szakaszban két modell kerül bemutatásra, az első az általános SEIRS modell felépítésével közel hasonló, azzal a különbséggel, hogy nem tartalmazza az E osztályt, továbbá a teljes népesség nem állandó értékű. A második modell az első egy továbbfejlesztéseként lesz nyerhető.

3.1.1. Model I.

A SEIRS modellből kiindulva jelölje $S(t)$ továbbra is azoknak a számát, akik fogékonyak a betegségre, azaz, akik megfertőzhetőek AIDS-cel, $I(t)$ a fertőzöttekét, és $A(t)$ pedig az olyan fertőzöttek számát, akik már a betegség végső szakaszában járnak, és már nem fertőznek tovább, azaz nem terjesztik a betegséget. Mivel az A osztályban lévő egyedek már nem játszanak szerepet a fertőzési folyamatban, ezért ebben az esetben a fertőzés-függvény az alábbiaként definiálható:

$$g(I; T) = \frac{\lambda}{T}I,$$

ahol $T = S + I$ és λ pozitív paraméter. Az alábbi differenciálegyenlet rendszerben megmaradtak a bevezetőben említett jelölések, vagyis μ jelöli a halálozási arányt, δ az A osztályban lévők halálozási arányát, Λ pedig egy adott konstans érték, amely azt fejezi ki, hogy az idő elteltével hány egyed kerül a rendszerbe, vagyis, mindig adott Λ egyed születik időegységenként, azaz ennyivel nő a fogékonyak száma.

$$\frac{dS}{dt} = -g(I; T)S - \mu S + \Lambda \quad (3.6)$$

$$\frac{dI}{dt} = g(I; T)S - (\gamma + \mu)I \quad (3.7)$$

$$\frac{dA}{dt} = \gamma I - (\mu + \delta)A \quad (3.8)$$

A modell nagyvonalakban elmondva azt szemlélteti, hogy az idő elteltével ($t > 0$) a (3.6) egyenletben a fertőzhető egyedek száma csökken a fertőzés függvény mértékétől függően ($-g(I; T)S$), továbbá az elhalálozók számával ($-\mu S$), és időegységenként Λ -val nő az S -beliek száma. Ugyanakkor a (3.7)-ben a fertőzöttek osztálya nő a fertőzési ráta hatására a megfertőzött S -beliek számával ($g(I; T)S$), csökken az elhalálozások ($-\mu I$), valamint a γ ($\gamma > 0$ konstans) ráta által érintett egyedek számával ($-\gamma I$), ahol γ (akárcsak a (3.1)-ben) annak a folyamatnak az arányát fejezi ki, amikor a már korábban beteg egyedek átkerülnek az I osztályból az A osztályba. A (3.8)-ban az A osztály száma nő az I -ből eltávolítottak számával (γI) és csökken a természetes elhalálozás és a betegség okozta elhalálozások számával ($-(\mu + \delta)A$).

A teljes népességre vonatkozó egyenlet az $N(t) = S(t) + I(t) + A(t)$ képlettel határozható meg.

$$\frac{dN}{dt} = -\mu N(t) - \delta A + \Lambda. \quad (3.9)$$

Ennek következtében a Model I. differenciálegyenlet-rendszerére az alábbi állítások fogalmazhatóak meg.

3.1.1. Állítás. Minden $\mu > 0$ esetén, ha $N(0) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$, akkor $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ minden $t \geq 0$ -ra. Azaz az

$$\Omega := \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 \mid S + I + A \leq \frac{\Lambda}{\mu}\}$$

kompakt, konvex, invariáns halmaz a differenciálegyenlet rendszerre nézve.

Bizonyítás. A (3.9) alapján látható, hogy

$$\frac{dN}{dt} \leq -\mu N(t) + \Lambda$$

$$\frac{dN}{dt} + \mu N(t) \leq \Lambda$$

Megszorozva az egyenlet mindkét oldalát $e^{\mu t}$ -vel és integrálva 0-tól τ -ig ($\tau \geq 0$) az alábbira jutunk:

$$\left[N(\tau) - \frac{\Lambda}{\mu} \right] e^{\mu\tau} \leq N(0) - \frac{\Lambda}{\mu} \leq 0.$$

Ezzel beláttuk az állítás $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ részét. Az Ω halmaz invariáns tulajdonságához még meg kell mutatni azt a triviális állítást, hogy azon megoldások, melyek az Ω pereméről indulnak, Ω -n belül maradnak. \square

Egy konkrét példán keresztül a 3.1 ábra segítségével is szemléltethető az állítás. A képen található illusztráció esetén a konkrét bemenő paraméterek az alábbiak voltak:

$$\lambda = 0.2,$$

$$\mu = 0.1,$$

$$\Lambda = 1,$$

$$\gamma = 0.08,$$

$$\delta = 0.5.$$

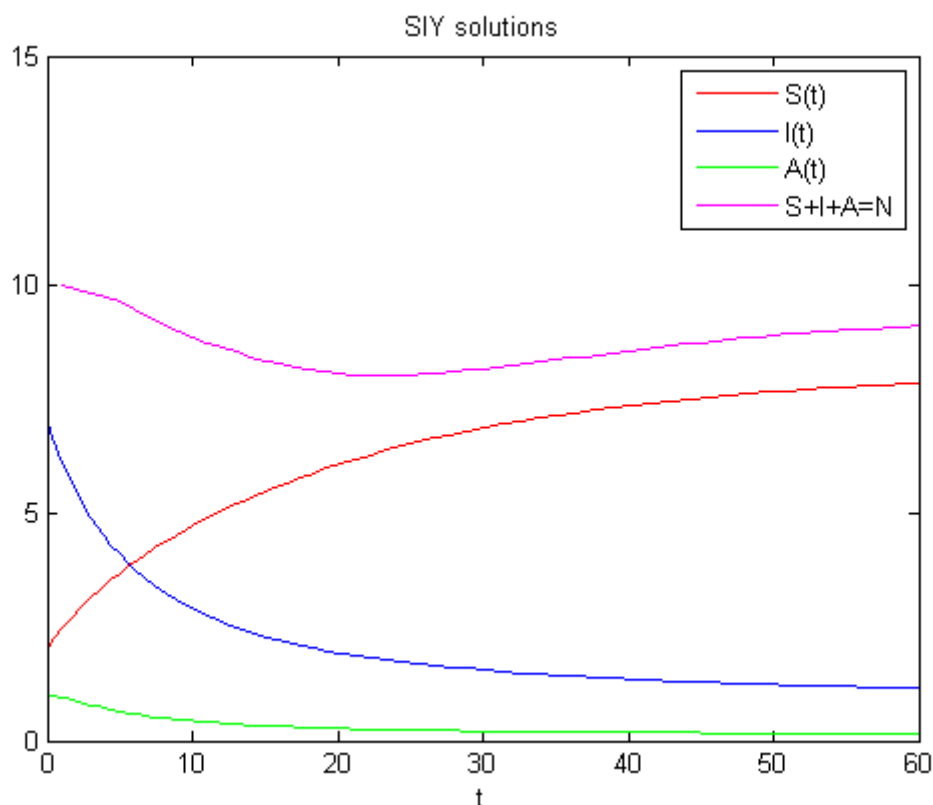
Látható, hogy ekkor a $\frac{\Lambda}{\mu} = 10$. A kezdeti értékeket pedig úgy választottam meg, hogy az összegük (vagyis $N(0)$) pont $\frac{\Lambda}{\mu}$ legyen.

$$S(0) = 2,$$

$$I(0) = \frac{\Lambda}{\mu} - 3,$$

$$A(0) = 1.$$

Ebben az esetben a 3.1 ábrát kaptam eredményül, amelyen jól látható, hogy a megoldások összege kezdetben $10 (= \frac{\Lambda}{\mu})$ és az idő előrehaladtával sem megy ezen érték fölé.



3.1. ábra. $S(t)$, $I(t)$, $A(t)$ megoldások és $N(t)$. Jelen esetben a $\frac{\Lambda}{\mu}$ értéke 10. Az ábra magenta színű függvénye a 3.1.1 állítást szemlélteti, mely szerint, ha az $S(0) + I(0) + A(0) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$, akkor a megoldások összege ($N(t)$), vagyis a teljes népesség a későbbiekben is $\frac{\Lambda}{\mu}$ alatt marad.

3.1.2. Állítás. Minden $\mu > 0$ esetén a differenciálegyenlet-rendszer betegségmentes egyensúlyi állapota:

$$S^* = \frac{\Lambda}{\mu}, \quad I^* = 0, \quad A^* = 0.$$

Abban az esetben, ha a nemtriviális egyensúlyi helyzet érdekel minket, a következőképp járunk el. Mivel a differenciálegyenlet-rendszer első két egyenlete független A -tól, ezért a vizsgáldás szempontjából problémamentesen redukálható két dimenzióra. Ekkor minden $\mu > 0$ -ra az (S, I) fázissík nullklínái az alábbiak.

S nullklínái:

$$\frac{dS}{dt} = 0.$$

A bal oldalt átalakítjuk:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -g(I; T)S - \mu S + \Lambda \\
 &= \frac{-\lambda}{S + I}IS - \mu S + \Lambda \\
 &= -(\lambda + \mu)SI - \mu S^2 + \Lambda(S + I) \\
 &= I(-(\lambda + \mu)S + \Lambda) - \mu S^2 + \Lambda S.
 \end{aligned}$$

Azaz

$$I(-(\lambda + \mu)S + \Lambda) - \mu S^2 + \Lambda S = 0.$$

Tehát

$$I = \frac{\mu S^2 - \Lambda S}{-(\lambda + \mu)S + \Lambda}. \quad (3.10)$$

Az I nullklínái:

$$\frac{dI}{dt} = 0.$$

A bal oldalt ismét átalakítjuk:

$$\begin{aligned}
 \frac{dI}{dt} &= g(I; T)S - (\gamma + \mu)I \\
 &= \frac{\lambda}{S + I}IS - (\gamma + \mu)I \\
 &= \lambda IS - (\gamma + \mu)I(S + I) \\
 &= I(\lambda S - (\gamma + \mu)(S + I)).
 \end{aligned}$$

Azaz

$$I(\lambda S - (\gamma + \mu)(S + I)) = 0,$$

ami akkor teljesül, ha

$$I = 0 \quad (3.11)$$

vagy

$$I = \frac{\lambda - (\gamma + \mu)}{\gamma + \mu} S. \quad (3.12)$$

A nullklínákra az alábbi tétel bizonyításának szemléltetésénél lesz szükségünk.

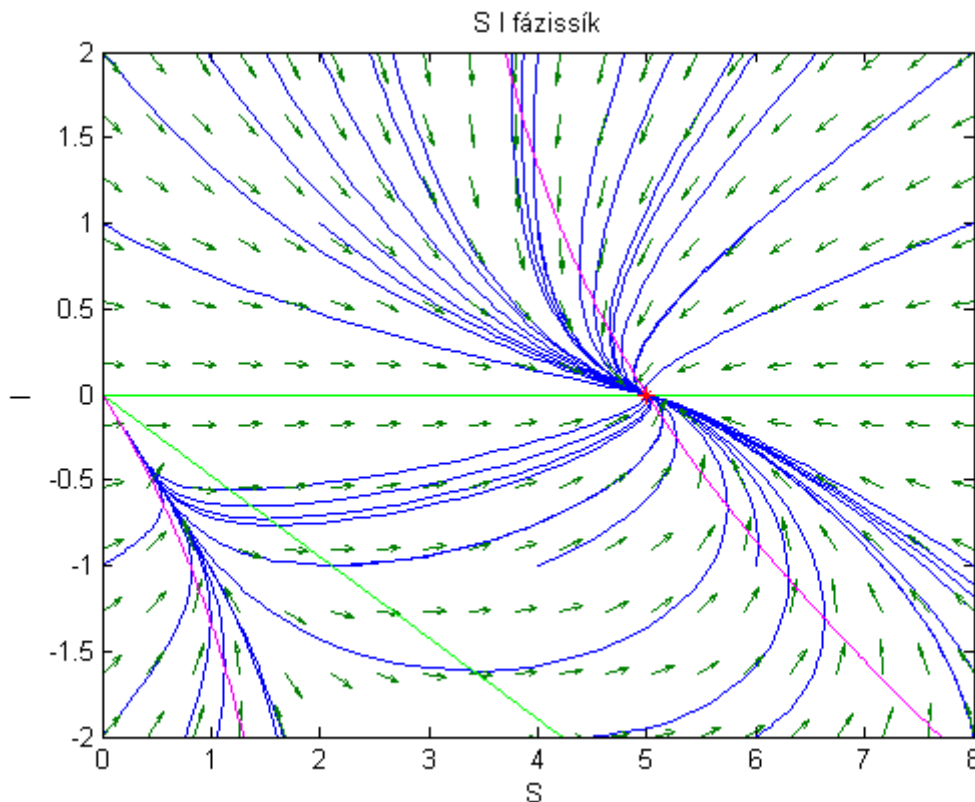
3.1.3. Tétel. [1]

- a) Ha $\lambda < \gamma + \mu$, akkor a Model I. rendszernek csak egy egyensúlyi pontja van, nevezetesen a triviális egyensúlyi pontja $z^* := (S^*, I^*, A^*)^T = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0)^T$, mely globálisan aszimptotikusan stabilis az Ω -n.
- b) Ha $\lambda > \gamma + \mu$, akkor a rendszernek két egyensúlyi pontja van: $z^* := (S^*, I^*, A^*)^T = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0)^T$, amely instabil, és egy globálisan aszimptotikusan stabilis $z^{**} = (S^{**}, I^{**}, A^{**})^T \in \overset{\circ}{\Omega}$.

Bizonyítás. Az egyensúlyi megoldások létezése a (3.10), (3.11), (3.12) nullklínák segítségével ábrázolt fázisképek vizsgálatával, valamint formálisan is bizonyításra kerülnek.

A $\lambda - (\gamma + \mu)$ előjele szerint két esetet különböztetünk meg.

1. $\lambda - (\gamma + \mu) < 0$, azaz a $\lambda < (\gamma + \mu)$ eset.



3.2. ábra. A megoldások fázisképe $\lambda < (\gamma + \mu)$ esetén az S, I fázissíkban.

Szemléletesen a redukált két dimenziós rendszerre a 3.2 ábra segítségével mutatható meg a (3.1.3) tétel a) állítása. Az ábra kék görbéi jelenítik meg a különböző pontokból indított pályákat, zölddel az I , magentával az S nullklínái láthatóak, a piros csillag pedig a $(\frac{\lambda}{\mu}, 0)$ értéket mutatja (mivel a tétel szerint itt van az egyensúlyi pont). Az I nullklínái mindig a vízszintes, az S -hez tartozó nullklínák pedig a függőleges irányokat határozzák meg, de a nullklínák metszéspontjainál irányváltás történik. Például: mivel az S és I nullklínái metszik egymást a $(\frac{\lambda}{\mu}, 0)$ pontban, ezért a magenta görbe mentén a negatív síknegyedben a pályák még felfelé haladnak, míg a pozitív síknegyedben már ugyanezen nullklína mentén lefelé mennek a pályák (hasonlóan megfigyelhető az ábrán ugyanez a folyamat az I nullklína jobbra-balra történő irányváltására). Az S , I nullklínák metszéspontjai határozzák meg a lehetséges egyensúlyi pontokat. Az irányok segítségével egyértelműen látható, hogy a megoldások a $(\frac{\lambda}{\mu}, 0)$ metszéspontba tartanak, így a $(\frac{\lambda}{\mu}, 0)$ stabil egyensúlyi pont.

Következzen a formális bizonyítás. Ha $\lambda < (\gamma + \mu)$, akkor a z^* globálisan aszimptotikus stabilitása (az Ω -n) belátható az alábbi Ljapunov-függvény alkalmazásával

$$V(S, I) = I.$$

Ekkor:

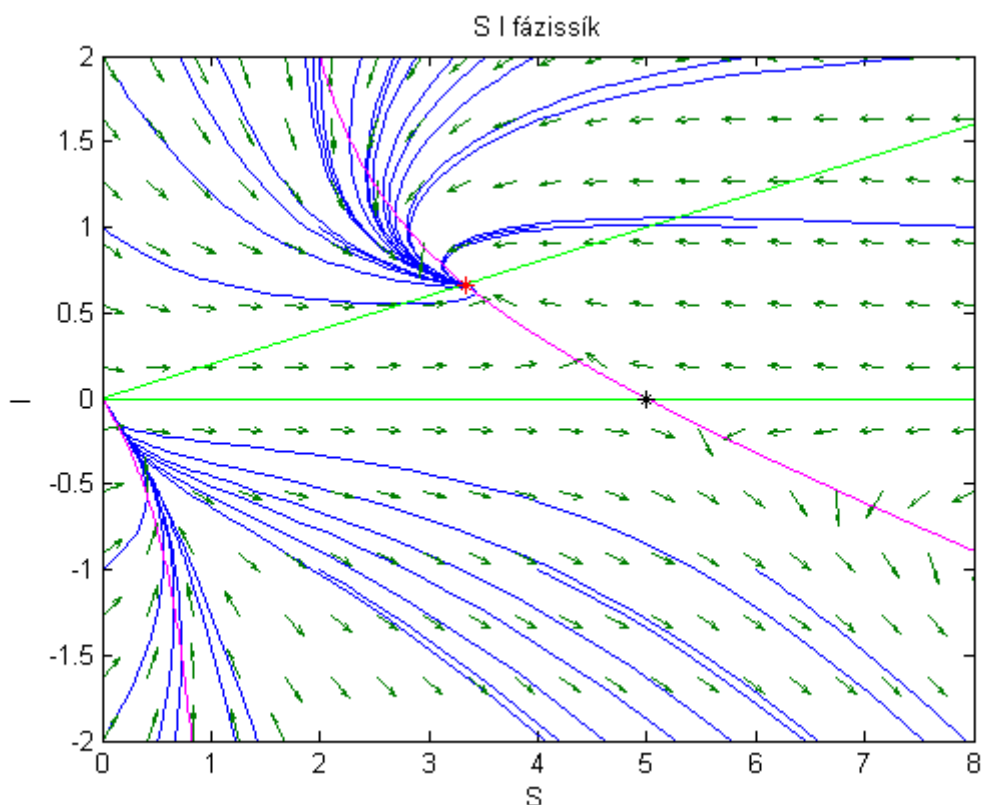
$$\begin{aligned} V^*(t) &= I(t) \\ \dot{V}^*(t) &= \dot{I}(t) \\ &= I(\lambda S - (\gamma + \mu)(S + I)) \\ &= IS\lambda - I(\gamma + \mu)(S + I) \\ &= IS\lambda - IS(\gamma + \mu) - I^2(\gamma + \mu) \\ &= IS \underbrace{(\lambda - (\gamma + \mu))}_{<0} - I^2(\gamma + \mu) < 0. \end{aligned}$$

Tehát megmutattuk, hogy z^* valóban globálisan aszimptotikusan stabilis egyensúlyi pont.

2. $\lambda - (\gamma + \mu) > 0$, azaz a $\lambda > (\gamma + \mu)$ eset.

A (3.1.3) tétel b) állítását a 3.3 ábra szemlélteti. Látható, hogy ebben az esetben az a) pontban még stabilis $z^* = (\frac{\lambda}{\mu}, 0)$ pont (fekete csillag az ábrán) most instabil egyensúlyi pont. A pályák egy másik metszéspontba, z^{**} -ba (piros csillag az ábrán) tartanak, amelyről az irányok alapján is megállapítható, hogy stabil egyensúlyi pont.

Következzen ismét a formális bizonyítás. Ha $\lambda > (\gamma + \mu)$, akkor a 2 dimenziós



3.3. ábra. A megoldások fázisképe $\lambda > (\gamma + \mu)$ esetén az S, I fázissíkban.

rendszer z^{**} -beli Jacobi-mátrixának pozitív a determinánsa és negatív a nyoma, így a mátrix mindkét sajátértékének valósrésze negatív lesz. Ennek következtében z^{**} lokálisan aszimptotikusan stabilis egyensúlyi pont, míg ugyanezen módszert alkalmazva megkapható, hogy z^* pedig instabil egyensúlyi pont. Mivel korlátosak a pályák, ezért ha egy pontból elindítunk egy pályát és megmutatjuk, hogy ez a pálya nem periodikus, akkor annak egy egyensúlyi pontba kell mennie, ami pedig ez esetben csak a lokálisan stabilis egyensúly lehet. Tehát a z^{**} globálisan aszimptotikus stabilitásának belátásához meg kell mutatni, hogy nincs periodikus pálya $\mathring{\Omega}$ -n. Ez a Bendixson-Dulac-kritérium segítségével bizonyítható be. A Bendixson-Dulac-kritérium a Bendixson-kritérium általánosításaként értelmezhető.

3.1.4. Tétel (Bendixson-Dulac kritérium). [2]

Legyen $H \subset \mathbb{R}^2$ egyszeresen összefüggő nyílt halmaz, és legyen $B : H \rightarrow \mathbb{R}$ olyan differenciálható függvény, melyre a $\text{div}(Bf)$ függvény állandó előjelű, és legfeljebb egy görbe pontjain tűnik el. Ekkor az $\dot{x}(t) = f(x(t))$ rendszernek nincs teljesen a H halmazban haladó periodikus pályája.

A tételt alkalmazva $B := \frac{1}{I}$ választással:

$$\begin{aligned} \operatorname{div} \left(\frac{1}{I} f(S, I) \right) &= \frac{\partial}{\partial S} \left(\frac{1}{I} f_1(S, I) \right) + \frac{\partial}{\partial I} \left(\frac{2}{I} f_1(S, I) \right) = \\ &= \frac{\partial}{\partial S} \left(\frac{-\lambda S}{S+I} - \mu \frac{S}{I} + \frac{\Lambda}{I} \right) + \frac{\partial}{\partial I} \left(\frac{\lambda S}{S+I} - (\gamma + \mu) \right) \\ &= \frac{-\lambda}{S+I} - \frac{\mu}{I} < 0. \end{aligned}$$

Tehát a függvény nem vált előjelet az $\dot{\Omega}$ -n, azaz nincs teljesen az $\dot{\Omega}$ -ban haladó periodikus pálya.

□

A bizonyításokban szereplő ábrákat a MATLAB szoftver segítségével állítottam elő. A differenciálegyenlet-rendszerek megoldásainak meghatározásához az ode45 függvényt használtam, a fázisképek ábrázolásánál a pályák irányainak megjelenítéséhez pedig a quiver parancsot alkalmaztam.

3.1.2. Model II.

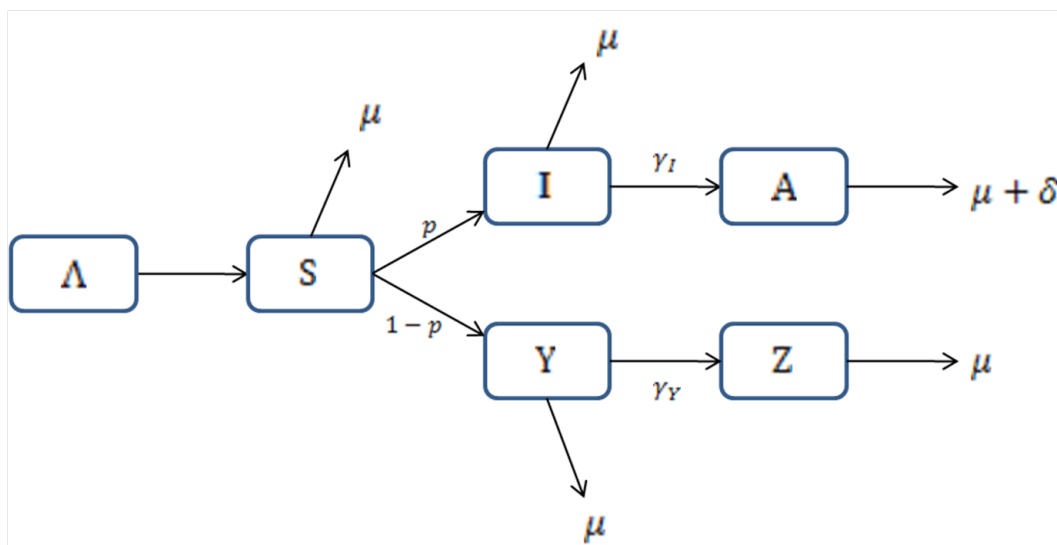
Az előző fejezetben bemutatott modell egy továbbfejlesztéseként nyerhető az újabb, járványterjedést szemléltető differenciálegyenlet-rendszer.

Az újítás az előzőekhez képest, hogy a megfertőzött egyedek két irányba sorolhatóak tovább az S osztályból: vagy az I osztályba kerülnek, amely azokat a fertőzötteket jelöli, akik elkapták a vírust és akiknél a betegség folyamatos lefolyása zajlik, vagy az Y osztályba, ami azokat a fertőzötteket jelöli, akiknél nem fejlődik ki teljesen a betegség. Az I osztály tovább bomlik az A osztályra, akiknél teljesen lezajlik a betegség összes szakasza, az Y -ban lévők pedig Z -re, ami azokat az egyedeket jelöli, akiknél még nem fejlődött ki teljesen a betegség, de már szexuálisan nem aktívak (így nem fertőznek tovább). Látható, hogy az A és a Z osztályban lévők nem vesznek részt a betegség terjesztésében. Jelölje p ($p \in [0, 1]$) annak az arányát, hogy egy egyed az I osztályba, $1 - p$ pedig annak az arányát, hogy az Y osztályba kerül. Az új változók megjelenésével a fertőzés-függvény az alábbiaként módosul:

$$g(I, Y; T) = \lambda \frac{C(T)}{T} (I + Y),$$

legyen

$$T = S + I + Y,$$



3.4. ábra. Folyamatábra a második modellhez [1]

ahol λ (konstans) a fertőzés átadásának aránya fertőzött partnereenként, és $C(T)$ egy átlagos egyed egységnyi idő alatti szexuális partnerei számának átlagát jelöli, feltéve, ha mindenki fogékony (C differenciálható, (monoton) növekvő függvény). A fertőzési függvényben szereplő $\frac{(I+Y)}{T}$ annak az arányát határozza meg, hogy ha egy megfertőzhető egyed kapcsolatba lép egy véletlenszerűen választott illetővel, akkor a választott egyed fertőzött lesz. Ekkor a fertőzés előfordulási aránya (total incidence rate) az alábbiaként definiálható:

$$\text{total incidence rate} = \lambda \frac{C(T)}{T} (I + Y)S.$$

Mivel C differenciálható és növekvő függvény, ezért:

$$\begin{aligned} C(T) &> 0, & T &\geq 0 \\ C'(T) &\geq 0, & T &> 0 \end{aligned}$$

Mindezek ismeretében az új modell a következőképpen írható fel:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - g(I, Y; T)S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= p \cdot g(I, Y; T)S - (\gamma_I + \mu)I \\ \frac{dY}{dt} &= (1 - p) \cdot g(I, Y; T)S - (\gamma_Y + \mu)Y \\ \frac{dA}{dt} &= \gamma_I I - (\mu + \delta)A \\ \frac{dZ}{dt} &= \gamma_Y Y - \mu Z \end{aligned} \right. \quad (3.13)$$

minden $t > 0$ -ra. Jelölje továbbra is N a teljes népességet, amely az $N(t) = S(t) + I(t) + Y(t) + A(t) + Z(t)$ módon definiálható, azaz

$$\frac{dN}{dt} = -\mu N - \delta A + \Lambda.$$

Az első modellel kapcsolatos állítások erről a rendszerről is megfogalmazhatóak. Vagyis az

$$\Omega := \{(S, I, Y, A, Z) \in \mathbb{R}_+^5 \mid S + I + Y + A + Z \leq \frac{\Lambda}{\mu}\}$$

kompakt, konvex invariáns halmaz a (3.13) rendszerre nézve. Továbbá minden $\mu > 0$ -ra a (3.13) betegségmentes egyensúlyi állapota:

$$S^* = \frac{\Lambda}{\mu}, \quad I^* = 0, \quad Y^* = 0, \quad A^* = 0, \quad Z^* = 0.$$

Tegyük fel, hogy az S, I, Y dinamikája független az A, Z -től, ekkor elegendő a (3.13) rendszer első három egyenletére szűkíteni vizsgálatainkat. Jelölje

$$\begin{aligned} \sigma_I &:= \gamma_I + \mu, \\ \sigma_Y &:= \gamma_Y + \mu \end{aligned}$$

és

$$D := \begin{pmatrix} p & 1-p \\ \sigma_I & \sigma_Y \end{pmatrix},$$

ahol D a teljes, halálozással korrigált, átlagos fertőzöttségi időszakot szemlélteti. Legyen

$$R := \lambda C \left(\frac{\Lambda}{\mu} \right) D,$$

amelyet az elemi reprodukciós számnak nevezünk. Az elemi reprodukciós szám azt fejezi ki, hogy egy fertőzött egyed élete során hány embert képes megfertőzni. Ekkor a következő tétel alkalmazható.

3.1.5. Tétel. [1] Legyen $\mu > 0$.

a) Ha $R \leq 1$, akkor a $z^* := \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0 \right)^T$ egyensúlyi pont globálisan aszimptotikusan stabilis az Ω -ban.

b) Ha $R > 1$, akkor a z^* instabilis egyensúlyi pont és létezik egy z^{**} egyértelmű, nemtriviális egyensúlyi pont, amely lokálisan aszimptotikusan stabilis az Ω -n.

Tehát $S(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$, $Y(0) \geq 0$ mellett bármely megoldás tart $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$ -hoz $t \rightarrow \infty$ esetén. A következő feltétellel az $R > 1$ esetben is elérhető globális stabilitás.

3.1.6. Megjegyzés. Legyen $\mu > 0$ és $\gamma_I = \gamma_Y$ vagy $p = 1$. Ha $R > 1$, akkor a z^{**} globálisan aszimptotikusan stabilis az $\dot{\Omega}$ -n.

3.2. Egy populációból álló modellek időbeli eloszlás szerinti fertőzéssel

Ezen fejezetben ismertetésre kerülő modellek keletkezése azon az ötleten alapszik, hogy vegyük figyelembe a megfertőződés és a klinikai AIDS között eltelt időt. A korábbi fejezetekben lévő Model I. és Model II. rendszerekben az I osztályból A -ba (vagy Y -ból Z -be) történő átalakulás aránya független volt attól, hogy egy egyed mennyi ideje volt fertőzött. Annak érdekében, hogy most tekintettel legyünk erre a jellemzőre, egy újabb tényező kerül bevezetésre. Jelölje $P(s)$ azoknak a fertőzötteknek a hányadát, akik $s > 0$ idő után is fertőzöttek maradtak. Továbbá $P : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ nem növekvő és $P(0) = 1$. Az alábbi mennyiség pedig egy egyed átlagos tartózkodási idejét fejezi ki a fertőzöttek osztályában:

$$\int_0^{\infty} P(s) ds = \tau < \infty.$$

Továbbá a

$$\rho(s) = -\frac{d}{ds}P(s)$$

a fertőzött osztályban eltelt tartózkodási idő sűrűségfüggvényét szemlélteti.

Többféleképpen definiálható a $P(s)$ függvény, választható a klasszikus exponenciális (lineáris csökkenéssel) eset vagy a gamma eloszlással meghatározott, de akár az alábbi módon is megválasztható:

$$P(s) = \begin{cases} 1, & 0 \leq s \leq \tau \\ 0, & \tau < s, \end{cases}$$

ahol $\tau > 0$ egy rögzített késleltetési érték, ami után már az I -ből A -ba kerülő fertőzöttek nem lesznek fertőzöttek.

Figyelembe véve az új P függvényt, a korábbi (3.13) rendszer módosításával nyerhető az új rendszer:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt}S(t) = \Lambda - \tilde{g}(t)S(t) - \mu S(t) \\ I(t) = \mathring{I}(t) + p \int_0^t \tilde{g}(t)S(s)e^{-\mu(t-s)}P_I(t-s)ds \\ Y(t) = \mathring{Y}(t) + (1-p) \int_0^t \tilde{g}(t)S(s)e^{-\mu(t-s)}P_Y(t-s)ds \\ A(t) = \mathring{A}e^{-(\mu+\delta)t} + \mathring{A}(t) + p \int_0^t \int_0^\tau \tilde{g}(t)S(s)e^{-(\mu+\delta)(t-s)} \\ \quad \times [\rho_I(\tau-s)e^{-(\mu+\delta)(t-s)}]dsd\tau \\ Z(t) = \mathring{Z}e^{-\mu t} + \mathring{Z}(t) + (1-p) \int_0^t \int_0^\tau \tilde{g}(t)S(s)e^{-\mu(t-s)} \\ \quad \times [\rho_Y(\tau-s)e^{-\mu(t-s)}]dsd\tau, \end{array} \right. \quad (3.14)$$

ahol a $\tilde{g} := g(I(t), Y(t); T(t))$ fejezi ki a fertőzés-függvényt az idő függvényében. Minden $t \geq 0$ esetén az $\mathring{I}(t)$, $\mathring{Y}(t)$ azokat az egyedeket jelöli, akik már $t = 0$ időpontban vagy az I vagy az Y osztályban voltak és jelenleg is fertőzőek, $\mathring{A} = A(0)$ azon egyedeket szemlélteti, akik már $t = 0$ -ban elérték a végső AIDS stádiumot és még életben vannak. Az $\mathring{A}(t)$ jelölés azokat jelképezi, akik kezdetben az I osztályban voltak, majd átkerültek A -ba és még a t időpillanatban életben vannak. A Z osztályra vonatkozó \mathring{Z} , $\mathring{Z}(t)$ jelentései hasonlóan definiálhatók az \mathring{A} , $\mathring{A}(t)$ alapján. Az egyenletrendszerben szereplő $e^{-(\mu+\delta)(t-s)}$, $e^{-\mu(t-s)}$ tagok illusztrálják azokat, akik természetes elhalálozás miatt kikerülnek a folyamatból. Az $I(t)$ és $Y(t)$ egyenletek sorai a t pillanatbeli az I/Y osztálybeli fertőzöttek számát jelenti, ahol a(z I esetén)

$$p \int_0^t \tilde{g}(t)S(s)e^{-\mu(t-s)}P_I(t-s)ds$$

tag azokat az egyedeket jelöli, akik a 0 időponttól kezdve t idejig fertőzöttek és az I osztályban tartózkodnak (Y -ra hasonlóan). Az A egyenlet jobb oldalán lévő

$$p \int_0^t \int_0^\tau \tilde{g}(t)S(s)e^{-(\mu+\delta)(t-s)} \times [\rho_I(\tau-s)e^{-(\mu+\delta)(t-s)}]dsd\tau$$

tagban a $\rho_I(\tau-s)$ az I osztályból való felépülés arányát fejezi ki τ idővel a megfertőződés után ($Z(t)$ esetén hasonlóan).

A korábbi fejezetekhez hasonlóan ez a rendszer is szűkíthető 3 dimenzióra, az egyenletrendszer első három egyenletére. Ekkor az alábbi állítás áll fenn.

3.2.1. Állítás. *Ha $\mathring{I}(t) = \mathring{Y}(t) = 0$, akkor a redukált (S, I, Y) rendszerben a triviális egyensúlyi állapot a $z^* := (S^*, I^*, Y^*) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$.*

Tegyük fel, hogy $\dot{I}(t)$ és $\dot{Y}(t)$ tart a 0-hoz nagy t esetén, továbbá alkalmazzuk az alábbi jelöléseket:

$$D := \int_0^{\infty} [pP_I(s) + (1-p)P_Y(s)]e^{-\mu s} ds,$$

$$R := \lambda C\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) D,$$

ahol D ismét a teljes, halálozással korrigált, átlagos fertőzöttségi időszak és R az elemi reprodukciós szám. Ezek segítségével a következő tétel fogalmazható meg.

3.2.2. Tétel. [1]

a) Ha $R \leq 1$, akkor a triviális z^* egyensúlyi pont egy globális attraktor a rendszerre nézve. Például: bármely pozitív megoldás esetén

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (S(t), I(t), Y(t)) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0\right).$$

b) Ha $R > 1$, akkor a z^* instabil, továbbá létezik egy $W^{**} > 0$, amely esetén a rendszer bármely pozitív megoldására teljesül, hogy

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} [I(t) + Y(t)] \geq W^{**}.$$

3.3. Egy populációból álló modellek többszintű fertőződéssel és változó fertőzőképességgel

A korábbi fejezetekben feltettük, hogy egy fertőzött egyed - függetlenül attól, hogy mióta fertőzött - ugyanolyan fertőzőképességgel rendelkezik. Ez a feltevés nem tükrözi a valóságot, ezért ebben a szakaszban egy olyan modell kerül bemutatásra, amely figyelembe veszi ezt az attribútumot.

Az új modell a 3.1.1. fejezetben bemutatott Model I. rendszer egy továbbfejlesztéseként értelmezhető. Az ismertetésre kerülő modellben a fertőzőképesség ideje (azaz az I osztályban való tartózkodási idő) gamma eloszlású és a fertőzőképesség különböző szinteken definiált. Az eloszlás sűrűségfüggvénye:

$$\rho(s) = \frac{k^m t^{m-1} e^{-ks}}{(m-1)!}, s \geq 0,$$

amelyben m szintű fertőzőképességet tekintünk exponenciális csökkenéssel és azonos k rátával a különböző szintek között. A többszintű fertőzőképesség bevezetésével különböző fertőzés-függvényeket kapunk a különböző szintekhez. A Model I.-beli I osztályt felbontjuk $m \geq 1$ alosztályra: I_j , $j = 1, \dots, m$. Ekkor a fertőzöttek j -edik osztályához tartozó fertőzés-függvény:

$$g_j(I_1, \dots, I_m; T) = \frac{\lambda_j}{T} I_j,$$

ahol $j = 1, \dots, m$ és

$$T := I + S := \sum_{j=1}^m I_j + S.$$

Így az összes alosztály egyedeire vonatkozó fertőzés-függvény:

$$g(I_1, \dots, I_m; T) = \sum_{j=1}^m g_j(I_1, \dots, I_m; T) = \sum_{j=1}^m \frac{\lambda_j}{T} I_j.$$

Ezek ismeretében a járványterjedési modell a következő:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -g(I_1, \dots, I_m; T)S - \mu S + \Lambda \\ \frac{dI_1}{dt} = g(I_1, \dots, I_m; T)S - (\gamma + \mu)I_1 \\ \frac{dI_j}{dt} = \gamma I_{j-1} - (\gamma + \mu)I_j, & j = 2, \dots, m \\ \frac{dA}{dt} = \gamma I_m - (\mu + \delta)A. \end{cases} \quad (3.15)$$

A továbbiakban a (3.15) első $m+1$ egyenletére redukált rendszert tekintjük. Ennek triviális egyensúlyi helyzete az alábbiként adható meg:

$$z^* := (S, I_1^*, \dots, I_m^*)^T := \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, \dots, 0 \right)^T.$$

Az alábbi koordináta-transzformáció alkalmazásával ezt az egyensúlyi helyzetet az origóba vihetjük:

$$X = S - S^* = S - \frac{\Lambda}{\mu},$$

valamint az

$$x := \begin{pmatrix} X \\ I_1 \\ \vdots \\ I_m \end{pmatrix}$$

segítségével a (3.15) rendszer az alábbiként is felírható.

$$\frac{dx}{dt} = Ax + Q(x), \quad (3.16)$$

ahol

$$A = \begin{pmatrix} -\mu & \lambda_1 & \lambda_2 & \dots & \lambda_{m-1} & \lambda_m \\ 0 & \lambda_1 - (\gamma + \mu) & \lambda_2 & \dots & \lambda_{m-1} & \lambda_m \\ 0 & k & -(\gamma + \mu) & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \gamma & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix} =: \left(\begin{array}{c|c} -\mu & * \\ \hline 0 & A_1 \end{array} \right)$$

és

$$Q(x) = \left(-\frac{I}{T} \sum_{j=1}^m \lambda_j I_j, -\frac{I}{T} \sum_{j=1}^m \lambda_j I_j, 0, \dots, 0 \right)^T.$$

Tehát

$$A_1 = \begin{pmatrix} \lambda_1 & \lambda_2 & \dots & \lambda_{m-1} & \lambda_m \\ \lambda_1 - (k + \mu) & \lambda_2 & \dots & \lambda_{m-1} & \lambda_m \\ \gamma & -(\gamma + \mu) & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \gamma & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix}.$$

Az alábbi tulajdonságok mondhatóak el az A_1 mátrixról és a Q vektorról.

1. Az A_1 mátrix irreducibilis, a főátlón kívüli elemei nemnegatívak továbbá

$$a_{ii} < -\sum_{i \neq j} a_{ij} \quad \forall i, j - re.$$

2. $Q(x) = o(x)$, amint $x \rightarrow 0$, azaz $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{Q(x)}{\|x\|} = 0$.
3. $Q(x) \leq 0$ minden értelmezési tartományon belüli x esetén.

A további következtetésekhez szükséges a Capasso általi alakban használt Perron-Frobenius tétel.

3.3.1. Tétel (Perron-Frobenius tétel). [1]

Ha A egy irreducibilis, kvázimonoton mátrix, akkor az A -hoz tartozó λ domináns sajátérték egyszeres, és létezik egy λ -hoz tartozó

$$v \in \mathbb{R}^m \quad (v \gg 0)$$

pozitív sajátvektor.

A tételben a "kvázimonoton" mátrix fogalom azon mátrixokra utal, amelyeknek a főátlón kívüli elemei nemnegatívak. A "kvázimonoton" mátrixoknak pedig mindig létezik egy valós λ domináns sajátértéke, amely a mátrix összes többi sajátértékének valós részénél nagyobb.

Az 1. pont alapján a Perron-Frobenius tétel alkalmazható az A_1 mátrixra, ennek következtében az A_1^T -re is, vagyis az A_1^T mátrixnak létezik egy egyszeres, nemnegatív, valós λ sajátértéke úgy, hogy az A_1^T semelyik sajátértékének valós része sem nagyobb λ -nál. Továbbá ez az egyetlen olyan sajátérték, amelyhez található olyan v sajátvektor, amelynek minden eleme pozitív az \mathbb{R}^m -en ($v \gg 0$). Ennek következménye az alábbi tétel.

3.3.2. Tétel. [1]

a) Ha $\lambda < 0$, akkor a $z^* := \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, \dots, 0\right)^T$ triviális egyensúlyi pont globálisan aszimptotikusan stabilis.

b) Ha $\lambda > 0$, akkor z^* instabil egyensúlyi pont és létezik egyértelműen egy nemtriviális $z^{**} \gg 0$ egyensúlyi pont, ami lokálisan aszimptotikusan stabilis.

Bizonyítás. Az a) részben a $\lambda < 0$ esetén az A_1^T , A_1 és A mátrixoknak csak negatív valós részű sajátértékeik vannak, így az $x^* := (0, 0, \dots, 0)^T$ lokálisan aszimptotikusan stabilis. A globálisság bizonyítása érdekében tekintsük az alábbi Ljapunov függvényt:

$$V(X, I_1, \dots, I_m) := v^T(I_1, \dots, I_m) = (0, v^T) \cdot (X, I_1, \dots, I_m).$$

Ekkor a (3.16) trajektóriáin a Ljapunov-függvény deriváltja az alábbi:

$$\begin{aligned} \dot{V}(X, I_1, \dots, I_m) &= v^T A_1(I_1, \dots, I_m)^T + (0, v^T) \cdot Q(X, I_1, \dots, I_m) \\ &= \underbrace{\lambda}_{<0} \cdot \underbrace{v^T}_{>0}(I_1, \dots, I_m)^T + (0, v^T) \cdot \underbrace{Q}_{\leq 0}(X, \underbrace{I_1, \dots, I_m}_{\geq 0}) \leq 0, \end{aligned}$$

b) eset: ha $\lambda > 0$, akkor az origó instabilis egyensúlyi pont. Ekkor a (3.15) z^{**} -ben vizsgált Jacobi mátrixának segítségével megmutatható, hogy egyértelműen létezik egy z^{**} megoldás a (3.16) rendszerre, amely lokálisan aszimptotikusan stabilis. \square

4. fejezet

Összefoglalás

A szakdolgozatom célja a HIV/AIDS vírus terjedésének modellezésére előállított dinamikai rendszerek elméletének, felépítésének megismerése, feldolgozása és bemutatása a Capasso-féle [1] könyv alapján. A különböző járványterjedési modellek ismertetése során egyértelműen látható azok fejlődése, miként az újabb modellekben egyre több valóságghűbb paraméter és reális szempont kerül az egyenletrendszerekbe. Az első bemutatott modell (Model I.) még egy egyszerűbb differenciálegyenletrendszer, melyben főleg halálozással és fertőzéssel kapcsolatos tényezők szerepelnek. A második rendszerben (Model II.) már két különböző csoportba sorolhatók a megfertőzött egyedek attól függően, hogy milyen mértékben alakul ki náluk a betegség. A harmadik modell pedig figyelembe veszi azt is, hogy egy egyed mióta fertőzött. Erre szolgál a bevezetésre kerülő $P(s)$ függvény, mely azoknak az egyedeknek a hányadát szimbolizálja, akik $s > 0$ idő múlva is fertőzőek maradtak. A negyedik rendszer már a többszintű fertőzőképességet is megjeleníti a modellben, ennek következtében több fertőzés-függvény bevezetése is szükségessé válik a különböző szintekhez. Megadtuk azokat a paraméterválasztásokat, melyek garantálják a nemtriviális egyensúlyi helyzetek létezését. Fontos megjegyezni, hogy a bemutatott modellekben feltettük, hogy mindenki "egyforma", azaz a rendszer homogén. A valóságban az emberek közel sem egyformák és rengeteg további tényezőt is figyelembe kéne vennünk, ahhoz hogy egy igazán valóságghű modellt nyerhessünk, de ezt sokkal bonyolultabb modellekkel lehet csak megvalósítani.

Zárásképp megosztanék egy egészen friss hírt az AIDS gyógyíthatóságának témakörével kapcsolatban. A 2016. januárjában megjelent [8] cikkben található információk alapján áprilisig megkezdődtek olyan klinikai kísérletek, melyek igazolni fogják a legújabb, az AIDS vírust az ember szervezetéből kiírtó gyógyszer sikerességét. "Az új megközelítés a vírus DNS-ét sok példányban viszi át a hordozó sejtbe, és ezzel aktivizálja a sejtek önpusztító mechanizmusát. A kutatók olyan peptideket fejlesztettek ki, amelyek stimulálják ezt a

folyamatot”. Ha bebizonyosodik a kísérletek során a módszer eredményessége, akkor igazán nagy áttörést hozhat az AIDS betegek gyógyításában.

Irodalomjegyzék

- [1] Vincenzo Capasso, "Mathematical Structures of Epidemic Systems" *Lecture Notes in Biomathematics*, Springer 1993.
- [2] Simon L. Péter, "Differenciálegyenletek és dinamikai rendszerek" jegyzet, 2012.
- [3] Tóth János, Simon L. Péter, "A stabilitáselmélet elemei" *Differenciálegyenletek, Bevezetés az elméletbe és az alkalmazásokba*, Typotex 2005.
- [4] Severo, N. C. : Generalizations of some stochastic epidemic model. *Math. Biosci.*, 1969.
- [5] http://www.napi.hu/magyar_gazdasag/tenyek_amiket_eddig_nem_tudott_az_aids-rol.602939.html
- [6] Carlos Castillo-Chavez, Kenneth Cooke, Wenzhang Huang, Simon A. Levin, "The role of long incubation periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)", *Part 1: Single population models*, *J. Math. Biology* 1988.
- [7] <https://hu.wikipedia.org/wiki/AIDS>
- [8] <http://nol.hu/tud-tech/attolest-igernek-a-hiv-kutatasban-izraeli-tudosok-1584051>