

A MALÁRIA DINAMIKÁJA HOSSZÚ LÁTENS PERIÓDUSSAL

A malária lappangási ideje parazitafajonként, illetve földrajzi régióként különböző lehet. A mérsékelt égövi endemikus régiókban (pl. Koreában) a *Plasmodium vivax* lappangási ideje bimodális eloszlást követ hosszú és rövid távú lappangási idővel. Ha a hosszú lappangási idő tartamát állandónak feltételezzük, akkor olyan összesített eloszlást kapunk, amely sokkal jobban approximálja az empirikus eloszlást, mint ha exponenciális eloszlást feltételeznénk a hosszú távú lappangási időre. A 2. fejezetben a *Plasmodium vivax* terjedésének két modelljét hasonlítjuk össze, amelyekben a hosszú lappangási időszakot közönséges differenciálegyenletekkel (exponenciális eloszlású hosszú lappangást feltételezve):

$$\begin{aligned}
 \frac{ds_H}{dt} &= \zeta - \alpha s_H i_M + \omega r_H - \zeta s_H, \\
 \frac{de_H^s}{dt} &= p \alpha s_H i_M - d_s e_H^s - \zeta e_H^s, \\
 \frac{de_H^l}{dt} &= (1-p) \alpha s_H i_M - d_l e_H^l - \zeta e_H^l, \\
 \frac{di_H}{dt} &= d_s e_H^s + d_l e_H^l - r i_H - \zeta i_H, \\
 \frac{dr_H}{dt} &= r i_H - \omega r_H - \zeta r_H, \\
 \frac{ds_M}{dt} &= \mu - \beta s_M i_H - \mu s_M, \\
 \frac{di_M}{dt} &= \beta s_M i_H - \mu i_M,
 \end{aligned} \tag{1}$$

illetve késleltetett differenciálegyenletekkel (állandó időtartamú hosszú lappangást feltételezve):

$$\begin{aligned}
 \frac{ds_H}{dt} &= \zeta - \alpha s_H i_M + \omega r_H - \zeta s_H, \\
 \frac{de_H^s}{dt} &= p \alpha s_H i_M - d_s e_H^s - \zeta e_H^s, \\
 \frac{di_H}{dt} &= d_s e_H^s + (1-p) \alpha s_H (t-\tau) i_M (t-\tau) e^{-\zeta \tau} - r i_H - \zeta i_H, \\
 \frac{dr_H}{dt} &= r i_H - \omega r_H - \zeta r_H, \\
 \frac{ds_M}{dt} &= \mu - \beta s_M i_H - \mu s_M, \\
 \frac{di_M}{dt} &= \beta s_M i_H - \mu i_M
 \end{aligned} \tag{2}$$

írjuk le. A *P. vivax* malária terjedésének leírására SEIRS dinamikát tekintünk az emberek, és SI dinamikát a betegséget terjesztő vektor (szúnyogok) populációjában. A megfertőzött embereket két csoportra osztjuk aszerint, hogy hosszú vagy rövid látens perióduson mennek át. Amikor egy fogékony embert (s_H) megfertőz egy moszkító (i_M), akkor p valószínűséggel a rövid látencia (e_H^s), és $1 - p$ valószínűséggel a hosszú látencia (e_H^l) osztályába kerül. Ezután fertőzővé válik (i_H) és képes továbbítani a parazitát a fogékony szúnyogoknak (s_M). A felgyógyult emberek az immunis r_H osztályba kerülnek, majd az immunitás elmúltával újra a fogékonyak közé (s_H). A paraméterek jelentése a következő: $\alpha := abm$ és $\beta := ac$, ahol az emberek és szúnyogok közti fertőzéseket az $abms_H i_M$ és az $acs_M i_H$ tagok fejezik ki, a a csípésráta b, c átviteli tényezővel, m a szúnyogok és emberek számának aránya. A ζ és μ az emberek és a moszkítók mortalitási (és születési) rátája, míg r a felgyógyulási ráta, ω pedig az immunitás elvesztésének rátája. A rövid (hosszú) lappangási időből a fertőzők közé kerülést a $d_s(d_l)$ konstansok fejezik ki.

A két modell vizsgálata alapján a következő eredményeket kapjuk állandó környezeti viszonyok között.

- A közönséges differenciálegyenletes modellben a modell járványtani interpretációja alapján levezettük az

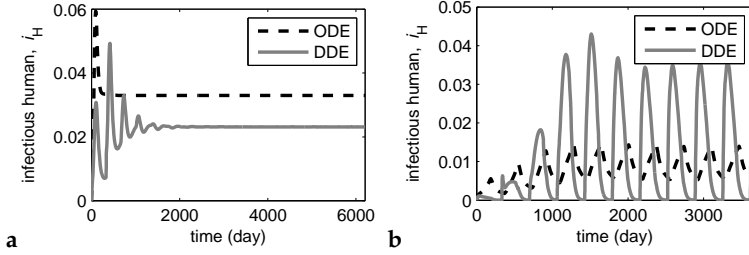
$$R_0 = \sqrt{\frac{\alpha\beta}{(r + \zeta)\mu} \left(p \frac{d_s}{d_s + \zeta} + (1 - p) \frac{d_l}{d_l + \zeta} \right)}$$

alap reprodukciós számot. Megmutattuk, hogy a reprodukciós szám küszöbszám az egyensúlyi helyzetek létezésére és stabilitására vonatkozóan: $R_0 < 1$ esetén csak a betegségmentes egyensúly létezik ami stabil, míg $R_0 > 1$ -re instabillá válik és megjelenik egy endemikus egyensúly is.

- Meghatároztunk egy alkalmas tartományt a funkcionál-differenciálegyenletes modell végtelen dimenziós fázisterében, ami tartalmazza a biológiailag értelmes megoldásokat, és megmutattuk róla, hogy pozitív invariáns.
- Megadtuk a funkcionál-differenciálegyenletes modell reprodukciós számát is, amit az

$$R_d = \sqrt{\frac{\alpha\beta}{\mu(r + \zeta)} \left((1 - p)e^{-\zeta\tau} + p \frac{d_s}{d_s + \zeta} \right)}$$

képlet ír le. Megmutattuk, hogy a reprodukciós szám küszöbszám az egyensúlyi helyzetek létezésére és stabilitására vonatkozóan.



1. ábra. A fertőző emberek kompartmentjének dinamikája. **a**, A közönséges és a funkcionál-differenciálegyenletes modell megoldásai állandó környezetben. $R_0 > 1$ és $R_d > 1$ esetén $i_H(t)$ az endemikus egyensúlyi helyzethez tart, ahol $i_0 > i_d$. A paraméterértékek az alábbiak: $\mu = 0.2$, $b = 0.5$, $c = 0.5$, $a = 0.3$, $d_s = 0.04$, $d_l = 0.003$, $r = 0.07$, $p = 0.25$, $\omega = 1/365$, $\zeta = 0.004$ és $m = 10$. **b**, A közönséges és a funkcionál-differenciálegyenletes modell megoldásai a moszkító aktivitás szezonális változása mellett (3). Mindkét modellben $i_H(t)$ egy periodikus attraktorhoz tart. A funkcionál-differenciálegyenletes modell esetén magasabb a fertőzések számának csúcspontja, valamint az éves átlaga is nagyobb, mint a közönséges differenciálegyenletes modell esetén. A paraméterértékek a következők: $m = 2$, $P = 365$, $L = 365/2$, $a_s = 0.3$, $\zeta = 0.00004$, a többi érték megegyezik az 1a. ábrával.

- Megmutattuk, hogy a funkcionál-differenciálegyenletes modell reprodukciós száma, R_d , küszöbparaméter a globális dinamikára vonatkozóan is. Ha $R_d \leq 1$, a betegség kihal, míg a fertőzés erősen egyenletesen perzisztens mind az emberi, mind a szúnyogpopulációban, amikor $R_d > 1$. Ehhez a Smith-Thieme-féle perzisztenciaelméletet használtuk különböző perzisztencia-függvények kombinálásával. Abban a speciális esetben, ha a betegségből való felgyógyulás életre szóló védettséget ad, egy nemtriviális Ljapunov-függvény és a LaSalle-féle invarianciaelv segítségével beláttuk az endemikus egyensúlyi helyzet globális stabilitását $R_d > 1$ esetén.
- Míg a két modell kvalitatív viselkedése hasonló, a közönséges differenciálegyenletes modell a funkcionál-differenciálegyenletes modellel összevetve túlbecsüli a reprodukciós számot és az endemicitás mértékét is (1a. ábra).
- A reprodukciós számra a közönséges, illetve a funkcionál-differenciálegyenletes modell esetén adott formulákat összevetve megállá-

pítettük, hogy az állandó környezetben élő paraziták számára a hosszú lappangási idő nem kedvező, így a Koreában megfigyelt hosszú lappangás a szúnyogok szezonális aktivitásához köthető.

A MALÁRIA DINAMIKÁJA HOSSZÚ LÁTENS PERIÓDUSSAL SEZONÁLISAN VÁLTOZÓ KÖRNYEZETBEN

A két modellt, amelyek a *P. vivax* terjedését írják le, periodikusan változó környezetben is összehasonlítottuk, a szúnyogpopuláció és a csípések számának szezonális változása mellett. A populáció szezonális koreai adatokból nyert periodikus születési és mortalitási függvényekkel modelleztük, a szezonális aktivitást pedig egyszerűen az

$$a(t) = \begin{cases} a_s & kP \leq t < kP + L, \\ 0 & kP + L \leq t < (k+1)P \end{cases} \quad (3)$$

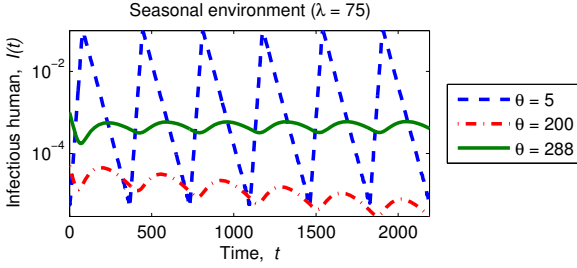
tényező fejezi ki, ahol P az éves periódus, L pedig a moszkítószekon hossza.

Szisztematikus numerikus vizsgálatok segítségével a következő megfigyeléseket tettük.

- A periodikus funkcionál-differenciálegyenletes modell mutatott nagyobb oszcillációt, a malária prevalenciájának nagyobb maximumát és alacsonyabb éves minimumát jelezte (1b. ábra).
- Az autonóm esettel ellentétben, ha a szezonális változást is figyelembe vesszük, a késleltetés és a periodicitás komplex kölcsönös hatása azt eredményezi, hogy bizonyos esetekben a funkcionál-differenciálegyenletes modell a malária magasabb prevalenciáját jelzi.

A LÁTENS PERIÓDUS EVOLÚCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA ADAPTÍV DINAMIKA SEGÍTSÉGÉVEL

A patogének többféle módon alkalmazkodtak a szezonálisan változó környezethez. A *P. vivax* maláriának a mérsékelt égövben megfigyelhető megnövekedett lappangási idejét a szezonális környezethez való alkalmazkodási stratégiának is tekinthetjük. Feltéve, hogy a patogének képesek olyan mutációkra, amelyek megváltoztatják a lappangási időt a fertőzött gazdaszervezetben, a 3. fejezetben a lappangási idő hosszát egy egyetlen paraméter által meghatározott tulajdonságnak tekintjük, és e tulajdonság evolúcióját vizsgáljuk szezonálisan változó környezetben.

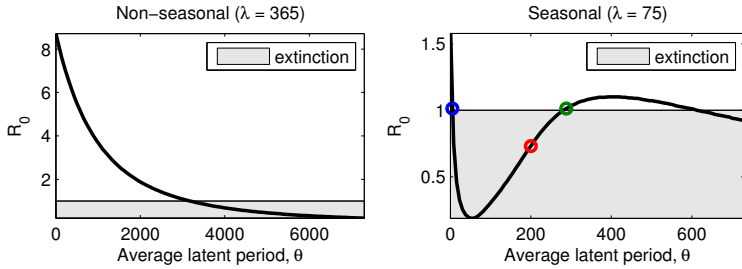


2. ábra. A fertőző emberek osztályának dinamikája (4) szezonálisan változó környezetben különböző átlagos hosszúságú lappangási idő esetén. Éles csúcsot tapasztalunk rövid lappangási idő esetén, kihalást közepesen hosszú lappangási idő esetén és mérsékelt oszcillációt hosszú lappangási idő esetén. A paraméterértékek mindegyik szimuláció esetén a következők: $P = 365$, $b = 1/1000$, $r = 1/30$, $n = 3$ és $\beta_* = 0.3$.

Az adaptív dinamika elméletét használva meghatározzuk az evolúció irányát az aktív szezon hosszának függvényében, és előrejelzéseket teszünk a hosszú távú evolúciós folyamatokra. Ez az első olyan elméleti munka, amely a patogének lappangási idejének evolúcióját vizsgálja, és reményeink szerint fontos lépést jelent a *P. vivax* megfigyelt bimodális lappangási idejének megértésében.

A lappangási idő szezonálisan változó környezetben betöltött szerepének tanulmányozására először egy klasszikus SLIS betegségterjedési modellel tekintünk periodikus szezonális együtthatókkal. A lappangási idő különböző eloszlásainak flexibilis leírására modellünkben több, láncszerűen összekapcsolt látens osztályt tekintünk az alábbi módon:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = b(1 - S(t)) - \beta(t)S(t)I(t) + rI(t), \\ \frac{dL_1(t)}{dt} = \beta(t)S(t)I(t) - n\theta^{-1}L_1(t) - bL_1(t), \\ \frac{dL_j(t)}{dt} = n\theta^{-1}L_{j-1}(t) - n\theta^{-1}L_j(t) - bL_j(t), \quad j = 2, \dots, n, \\ \frac{dI(t)}{dt} = n\theta^{-1}L_m(t) - (r + b)I(t). \end{cases} \quad (4)$$



3. ábra. Kvalitatívan különböző (θ, R_0) -grafikonok különböző λ szezonhosszúságokkal. (i) $\lambda = 365$ esetén R_0 monoton csökken θ -ban. ii) $\lambda = 75$ esetén R_0 bimodális alakú, és a látens periódusnak van egy kihalási intervalluma. A $\theta = 200$ értéknek megfelelő R_0 értéke 0.732 (piros), a fertőző emberek osztálya a 2. ábrán kihál. A $\theta = 5$ (kék), illetve $\theta = 288$ (zöld) paraméterekhez tartozó R_0 értéke egyaránt 1.013, így a fertőzött emberek osztálya perzisztens.

Itt $\beta(t)$ a periodikus fertőzési ráta, b a demográfiát leíró paraméter, r a felgyógyulási ráta, n és θ kombinációja pedig a látens periódus Erlang-eloszlását jellemzi. A fő eredményeink a következők:

- A lappangási időszak jelentős hatással van a betegség dinamikájára. Bizonyos paramétertartományban a fertőző kompartment dinamikája a szezonálisan változó környezetben rövid lappangási idő esetén éles csúcsokat mutat, közepesen hosszú lappangási idő esetén kihalást, hosszú lappangási idő esetén pedig mérsékelt oszcillációt (2. ábra).
- Egy nemrég kidolgozott módszer segítségével numerikusan meghatároztuk az R_0 értékét a periodikus rendszerben. Fő eredményünk, hogy szezonálisan változó környezetben R_0 nemmonoton módon függ a lappangási időszak átlagos hosszától, ami éles ellentétben áll a nemszezonális esettel (3. ábra).

A lappangási idő evolúcióját az alábbi

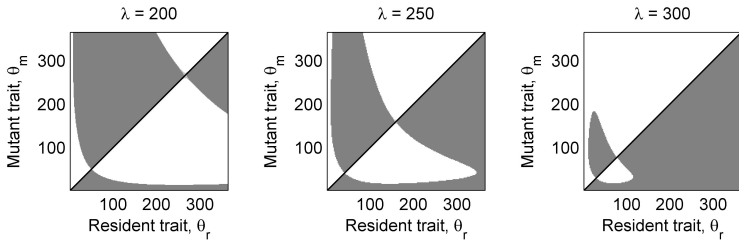
$$\begin{aligned}
 \frac{dS(t)}{dt} &= b(1 - S(t)) - \beta(t)S(t)(I_r(t) + I_m(t)) + r(I_r(t) + I_m(t)), \\
 \frac{dL_{r,1}(t)}{dt} &= \beta(t)S(t)I_{r,1}(t) - n\theta_r^{-1}L_{r,1}(t) - bL_{r,1}(t), \\
 \frac{dL_{r,j}(t)}{dt} &= n\theta_r^{-1}L_{r,j}(t) - n\theta_r^{-1}L_{r,j}(t) - bL_{r,j}(t), \quad j = 2, \dots, n \\
 \frac{dI_r(t)}{dt} &= n\theta_r^{-1}L_{r,n}(t) - (r + b)I_r(t), \\
 \frac{dL_{m,1}(t)}{dt} &= \beta(t)S(t)I_{i,1}(t) - n\theta_m^{-1}L_{m,1}(t) - bL_{i,1}(t), \\
 \frac{dL_{m,j}(t)}{dt} &= n\theta_m^{-1}L_{m,j-1}(t) - n\theta_m^{-1}L_{m,j}(t) - bL_{m,j}(t), \quad j = 2, \dots, n \\
 \frac{dI_m(t)}{dt} &= n\theta_m^{-1}L_{m,n}(t) - (r + b)I_m(t),
 \end{aligned} \tag{5}$$

rezidens–mutáns modell segítségével vizsgáljuk, amely a rezidens és a mutáns populáció közti versengést írja le, azzal a feltevéssel, hogy a fertőzött egyedeket a fertőzés lappangási idejének hossza karakterizálja, mint az őket megfertőző patogén adaptív tulajdonsága. Megvizsgáljuk, hogy melyik mutáns populáció képes elterjedni, majd később a rezidens populáció helyére lépni. Ha a mutációt ritka eseménynek tekintjük, feltehetjük, hogy a rezidens populáció már egyensúlyi helyzetbe vagy periodikus attraktorba állt be. Az inváziós fitness kiszámításához a teljes (5) rendszert linearizáljuk a rezidens törzs periodikus attraktora körül, és kiszámítjuk az invazív populációra vonatkozó

$$\begin{aligned}
 \frac{dL_{m,1}(t)}{dt} &= \beta(t)S_r(t)I_{m,1}(t) - n\theta_m^{-1}L_{m,1}(t) - bL_{m,1}(t) \\
 \frac{dL_{m,j}(t)}{dt} &= n\theta_m^{-1}L_{m,j-1}(t) - n\theta_m^{-1}L_{m,j}(t) - bL_{m,j}(t), \quad j = 2, \dots, n \quad (6) \\
 \frac{dI_m(t)}{dt} &= n\theta_m^{-1}L_{m,n}(t) - (r + b)I_m(t),
 \end{aligned}$$

periodikus rendszer stabilitási küszöbszámát.

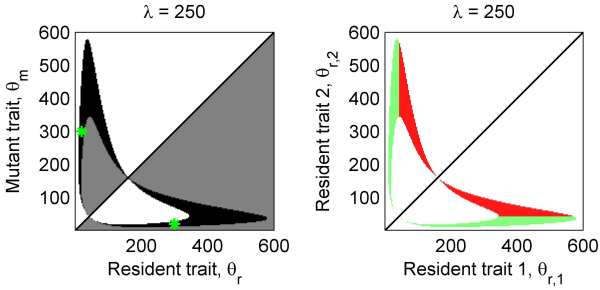
- A Floquet-elméletet felhasználva kidolgoztunk egy numerikus algoritmust az inváziós fitness kiszámítására.
- Az algoritmust alkalmazva páronkénti inváziós diagramot (pairwise invasibility plot, PIP) készítettünk a tulajdonság evolúciójának



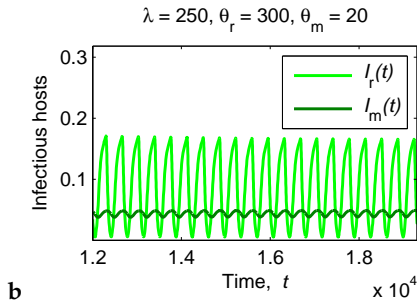
4. ábra. A hosszú szezon rövid lappangási időhöz vezet. $\lambda = 200$, $\lambda = 250$ és $\lambda = 300$ értékekkel számított PIP-k. Minél hosszabb a szezon, annál kisebb a különbség a két CSS között.

vizualizálására, ami az összes rezidens-mutáns páros viselkedését kirajzolja.

- A különböző szezonhosszúságokkal számított PIP-k alapján minden esetben legfeljebb két konvergenciastabil stratégiát (CSS) találtunk, a rövid CSS-t és a hosszú CSS-t. Nemszezonális környezetben csak egy, rövid CSS van, míg szezonális környezetben két CSS létezik.
- A szezon hosszának csökkenésével a hosszú CSS-hez tartozó lappangási periódus hossza növekszik (4. ábra). Ennek az a biológiai jelentése, hogy rövidebb szezon hosszabb látens periódushoz vezet.
- Azt tapasztaltuk, hogy szezonális környezetben két különböző tulajdonság is együttélhet, hasonlóan ahhoz, ahogy azt Koreában megfigyelték. A PIP-n meghatároztuk az koegzisztencia paramétertartományát, vagyis azoknak a tulajdonságpároknak a halmazát, amelyekre az együttélés lehetséges (5a. ábra).
- Számításaink a rövid és hosszú távú lappangási idő együttes létezését evolúciósan instabilnak, de epidemiológiailag stabilnak mutatják (5b. és 6. ábra).



5. ábra. Két különböző tulajdonságú patogén együttélhet a monomorfizmushoz vezető evolúciós folyamat ideiglenes fázisában. **a**, Két, a fekete régióhoz tartozó tulajdonsággal rendelkező patogén képes kölcsönösen együtt élni. **b**, A koegzisztencia paramétertartományának osztályozása a megfelelő invazíós fitness kvalitatív alakjának függvényében. Az együtt élő tulajdonságpárok a zöld tartományban a hosszú CSS-hez konvergálnak, míg a piros tartományban lévő tulajdonságpárok a rövid CSS-hez konvergálnak.



6. ábra. Az (5) rezidens-mutáns rendszer koegzisztenciát mutató megoldása, ahol a kezdeti érték $(S, L_{r,1}, L_{r,2}, L_{r,3}, I_r, L_{m,1}, L_{m,2}, L_{m,3}, I_m)(0) = (0.95, 0, 0, 0, 0.0495, 0, 0, 0, 0.0005)$. Látható, hogy egy olyan periodikus megoldáshoz tart a rendszer, ahol a $\theta = 20$ és a $\theta = 300$ tulajdonsággal jellemzett patogének egyszerre jelen vannak.

SKALÁRIS LINEÁRIS PERIODIKUS FUNKCIONÁL-
DIFFERENCIÁLEGYENLET STABILITÁSA

Mint a fentiekhez kapcsolódó matematikai problémát, a következő lineáris skaláris késleltetett differenciálegyenletet vizsgáltuk egy diszkrét késleltetéssel és pozitív, periodikus együtthatókkal:

$$\dot{x}(t) = -a(t)x(t) + b(t)x(t-1),$$

ahol a, b P -periodikus valós függvények, és $a(t) \geq 0, b(t) \geq 0$. Ezt az egyenletet már számos cikkben vizsgálták, azonban még mindig nem született teljes válasz a nulla egyensúlyi helyzet stabilitásáról. Ismert, hogy ha a késleltetés a periódus egész számú többszöröse, akkor a stabilitási küszöbszám $r = 0$, ahol

$$r := \int_0^P (b(s) - a(s)) ds.$$

A 4. fejezetben ezt az elvet általánosítjuk bizonyos esetekre, amikor a késleltetés és a periódus között nem áll fenn a fenti kapcsolat. Konstruálunk egy példát is, amely megmutatja, hogy r nem mindig működik stabilitási küszöbszámként.

- Beláttuk, hogy r stabilitási küszöbszám, ha $b(u+1) - a(u)$ jeltartó.
- Definiáltunk egy egyenletosztályt, amelyre r nem működik stabilitási küszöbparaméterként a $b(u+1) - a(u)$ kifejezés jeltartóságára vonatkozó feltevés nélkül. Megmutattuk, hogy $r > 0$ esetben is lehet stabilitás, és $r < 0$ esetben is lehet instabilitás.

A disszertáció a szerző következő publikációin alapul:

- K. Nah, G. Röst és Y. Kim. Modelling malaria dynamics in temperate regions with long term incubation period. *BIOMAT 2013 – Proc. International Symposium on Mathematical and Computational Biology*, 263–285, 2014.
- K. Nah, Y. Nakata és G. Röst. Malaria dynamics with long incubation period in hosts. *Computers and Mathematics with Applications*, 68(9):915–930, 2014.
- K. Nah és G. Röst, Stability threshold for scalar linear periodic delay differential equations (benyújtva).
- K. Nah, Å. Brännström, U. Dieckmann, R. Mazzucco és G. Röst. Seasonality-driven evolution of incubation periods of infectious diseases (kézirat).