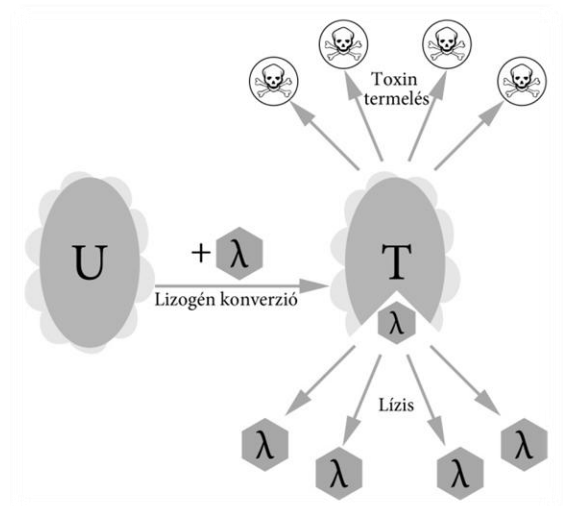
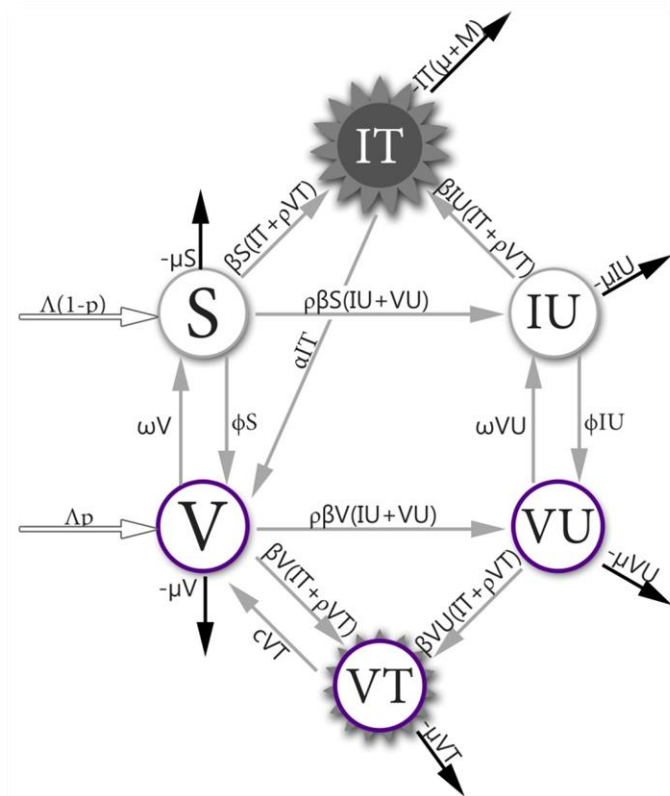


Kialakíthat-e nyájimmunitást egy toxoid típusú védőoltás?

Egy érdekes járványtani jelenség magyarázata dinamikus modellekkel

TDK dolgozat, 2014
Szegedi Tudományegyetem
Bolyai Intézet



Boldog Péter
matematika BSc, fizika MSc hallgató

témavezető:
Dr. Röst Gergely
tudományos főmunkatárs

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, dr. Röst Gergelynek a sok segítséget és végtelen türelmét, melyet a dolgozat elkészülése közben tanúsított. Köszönöm jó tanácsait és segítő hozzáállását.

Köszönöm dr. Ferenci Tamásnak a probléma felvetését, a támogatást és a szakirodalmat.

Mindkettőjüknek köszönöm, hogy csatlakozhattam a munkához és foglalkozhattam a témával.

Továbbá köszönöm dr. Gácsér Attilának a mikrobák magánéletéről folytatott gondolatébresztő beszélgetést.

Absztrakt

A kötelező védőoltások bevezetésének köszönhetően számos, korábban halálos betegség ma már csak elszigetelten fordul elő. Bár a vakcináció nem nyújt száz százalékos védelmet, gyakran megfigyelhető, hogy a populáció megfelelően nagymértékű átoltottsága esetén azok az egyedek is védettséget élveznek, amelyek egyébként soha nem részesültek oltásban. Ezt a jelenséget nevezzük nyájimmunitásnak.

A nyájimmunitás kialakulásának oka szemléletesen nagyon könnyen megérthető: ha egy populációban (a nagyfokú átoltottság miatt) nem jelenik meg a betegség, akkor az alacsony számú nem beoltott egyed nem találkozik fertőzőttel, így nem tudja kitől elkapni a betegséget. Ez az oka annak, hogy nyájimmunitásról csak az egyedek között terjedő betegségek esetén (pl. diftéria) beszélhetünk.

A diftéria betegség egy bakteriális fertőzés következtében alakul ki, a tünetek és végül a halál oka a baktérium által termelt toxin. Az oltás során ún. toxoid típusú vakcinát alkalmaznak, amely a bakteriális toxin inaktív változata és felkészíti az immunrendszert arra, hogy megsemmisítse a toxint, a baktériumot azonban az immunrendszer sértetlenül hagyja. Az oltás tehát a betegség kialakulása ellen véd, de a betegség forrásától nem, így könnyen előfordulhat, hogy egy beoltott egyed fertőzött a diftéria kórokozójával, holott betegségnek semmilyen jelét nem mutatja. A korábban említett nyájimmunitás ezért elvben nem jelenhetne meg a populációban.

Számos epidemiológiai kutatás azonban ennek pontosan az ellenkezőjéről számol be: a megfigyelések szerint az oltás hatására nagymértékben csökken a diftéria betegség a teljes populációban, valamint a toxikogén törzsek aránya is csökken a diftéria baktériumot hordozó egyedek között.

Jelen dolgozattal ennek a látszólagos ellentmondásnak a feloldása a célunk. Meg fogjuk mutatni, hogy valóban kialakulhat nyájimmunitás, és megfelelő átoltottság esetén valóban eltűnhet a megbetegedés. Vizsgálataink során kétszintű dinamikus modellt alkalmazunk: 1) megmutatjuk, hogy az egyed szintjén mely állapotok állhatnak elő stabil egyensúlyi állapotként, majd ezen feltételek mellett 2) az emberi populáció szintjén vizsgáljuk a fertőzés terjedésének menetét. Mind az egyedszintű, mind a populáció szintű modellünk nemlineáris differenciálegyenletek rendszere, amelyekre globális stabilitási eredményeket igazolunk. A modellt a diftéria jellemző paramétereivel szimuláljuk és az eredményeinket összevetjük az irodalomban fellelhető megfigyelésekkel.

1. Bevezetés, biológiai háttérismeretek

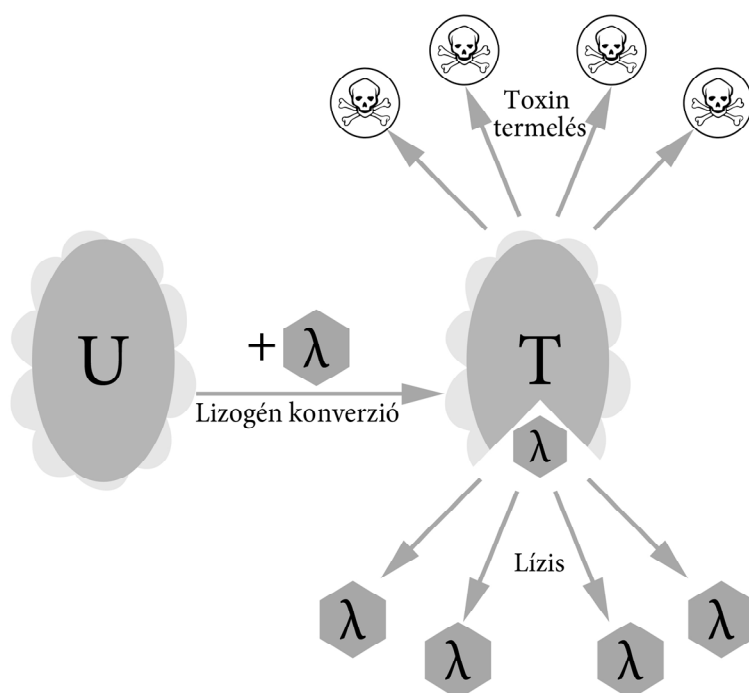
Egyes becslések szerint a diftéria ellen bevezetett és kötelezővé tett védőoltás csupán Európában és az Egyesült Államokban több tízmillió életet mentett meg. A megbetegedést okozó baktérium, a *Corynebacterium diphtheriae*, egy egészséges ember baktériumflórájának a része: megtalálható a garat és az orr nyálkahártyáin, az ember bőrén és nem okoz megbetegedést. Betegséget csak speciálisan megváltozott viselkedésű diftéria baktériumok váltanak ki a következőkben részletezett módon.

1.1. Lizogén konverzió

A diftéria baktérium betegséget okozó tulajdonsága egy, a baktériumot megtámadó vírus fertőzésének a következménye. Ez a vírus (ún. λ bakteriofág) akár az emberi vírusok az embert, „megbetegíti” a baktériumot: örökítő anyagát a bakteriális DNS-be juttatja és így a gazda baktériumot újabb vírusok előállítására bírja. A baktériumsejten belül felszaporodott nagy mennyiségű „leányvírus” miatt a gazda életképtelenné válik, majd sejtfala felhasadása után a vírusok a környezetbe kerülnek. Ezt a kiszabadulási folyamatot nevezzük *lízisnek*. A környezetbe jutott vírusok az ott található más baktériumokon új fertőzéseket okoznak, amelyek további lízisek során új vírusokat hoznak létre és ez a ciklus ismétlődik.

1.2. Diftéria toxin

A vírus örökítőanyaga egy különleges szakaszt (gént) is tartalmaz. Ezen a génen egy, az ember számára mérgező fehérje (toxin) kódja található. Bár a toxinnak semmilyen hatása nincsen a többi baktériumra, ez felelős az emberi diftéria betegség kialakulásáért és a halálozásért. A baktérium λ fággal való megfertőződésekor tehát a vírus örökítőanyagával együtt a toxint kódoló gén is beépül a bakteriális genomba. A fertőzés után a vírus először is rábírja a baktériumot a toxin termelésére, végül önmagának a megsokszorozására, a gazda elpusztítása után pedig újabb baktériumokat megfertőzve a folyamat újra ismétlődik. A továbbiakban a toxintermelő baktériumtípust (baktériumtörzset) toxikogén törzsként, vagy röviden *T*-ként, a betegséget nem okozó, λ fággal nem fertőzött nem toxikogén törzset pedig röviden *U*-ként jelöljük.



1. ábra

A lizogén konverzió, a toxintermelés és a lízis folyamata

1.3. A diftéria betegség

Ezek a toxinmolekulák egyrészt a termelő baktériumok helyén lokálisan, másrészt a véráramba kerülve és onnan nagy távolságokra eljutva disztálisan fejtik ki hatásukat. Utóbbi esetben különböző szervi elváltozások lépnek fel, melyek különösen a szív, illetve a tüdő esetében orvosi beavatkozás nélkül a beteg halálát okozzák. A fertőzés terjedése szempontjából a toxinkibocsátás helyén főként garatban, torokban, szájban kialakuló elváltozásoknak van kitüntetett szerepe. Pszeuomembránnak nevezzük a köznyelv által torokgyíknak nevezett szürkés - fehéres képletet, amely lokálisan létrejön. A pszeuomembrán irritálja a nyálkahártyát, ennek hatására a beteg fokozott köhögése könnyíti meg a betegség cseppfertőzés útján történő terjedését.

1.4. Immunitás a betegség ellen

A diftéria elleni védőoltás a világ nagy részén a kötelező védőoltások közé tartozik. Magyarországon az oltási protokoll szerint 6 alkalommal, legkorábban a születés utáni 2. hónapban, legutoljára a 11 éves korban vakcinálnak kötelező jelleggel. Oltást kapnak a katonai szolgálatot teljesítők és a veszélynek kitettek, illetve a fertőzöttnek tekinthető országokba utazók. Az oltással úgynevezett aktív immunizálást végeznek, amely során a diftéria toxin inaktív, betegség kialakítására képtelen változatát injekció formájában adják be az embereknek. Az ilyen jellegű oltást nevezzük toxoidnak (toxin-szerűnek). A vakcináció felkészíti az immunrendszert arra, hogy speciális, ún. antitestek segítségével egy

esetleges fertőzés esetén képes legyen önállóan megsemmisíteni a szervezetbe került mérgező toxinmolekulákat.

Az oltás tehát a betegség kialakulása ellen véd, magától a baktériumtól nem. Így könnyen lehetséges, hogy egy látszólag egészséges ember fertőzött a toxintermelő diftériatörzzsel, amely folyamatosan előállítja a toxint. A toxint ezek után az immunrendszer megsemmisíti, tehát a betegségnek semmilyen tünetét nem produkálja az illető, ezzel együtt a betegséget kialakító baktériumnak mégis hordozója.

1.5. Nyájimmunitás

Fertőző betegségek esetén fellépő jelenség, mely akkor jön létre, ha a populációban nagyon nagy az immunis egyedek száma. Ebben az esetben azok az emberek sem betegszenek meg, akik esetleg korábban soha nem részesültek az adott betegség elleni oltásban. Ennek az az oka, hogy megfelelően sok vakcinált ember esetén az alacsony számú nem beoltott embernek senki sem adja át a betegséget, illetve az esetlegesen beteg és a nem oltott egyedek nagyon kicsi valószínűséggel találkoznak. Nyájimmunitás tehát akkor alakul ki, ha a nagyfokú oltottság miatt nincsen jelen a fertőzés forrása a populáció szintjén. Ez csak akkor tudna megvalósulni, ha az oltás a fertőzés forrásától védene meg. Esetünkben tehát ez a toxikogén diftéria baktérium lenne, de az előbbieken tisztázott módon nem ez történik.

1.6. A probléma

Amint azt említettük, az oltás nem véd meg a toxintermelő baktériumtól, csak a betegség kialakulásától. Így elvben nem kizárt, hogy a fertőzés forrása (T) egy megfelelően oltott populációban is akár mindenkiben jelen legyen. Ez viszont nem tenné lehetővé a nyájimmunitás kialakulását, hiszen a nem beoltottak egészséges, tünetmentes hordozókkal való találkozások esetén is megfertőződhetnek. Ezzel szemben számtalan kutatás támasztja alá, hogy az oltás 1950 - es évek körüli bevezetése óta a toxikogén törzsek aránya a nem toxikogén törzsekhez képest a kezdeti kb. 80 % - ról kevesebb, mint 30 év alatt 5 % alá esett. Ezzel egy időben (érthető módon) a megbetegedések száma általában 99 % - kal csökkent, a halálozási arány pedig a fejlett országokban már nullának mondható. Bár az utóbbi jelenség inkább a megfelelő orvosi ellátás közvetlen következménye, mindsem a vakcinációé. A kérdés tehát a következő: valóban beszélhetünk - e nyájimmunitásról a diftéria esetében? Ha igen, akkor mi az oka a nyájimmunitás megjelenésének? Ha nem, akkor a modell megfelelő átalakításával megjósolható - e valamilyen jelenség az immunitás kialakulásában, amely eddig nem volt ismert?

1.7. A modell alapjai

A modell alapját az a feltevés képezi, hogy a T és U baktériumok ugyanazért az élőhelyért versengenek egymással (ökológiai niche). Minden életfolyamat fenntartása

hatalmas energiabefektetést igényel. A toxinféherje termelése is nagyon sok energiát emészt fel, hiszen egyetlen baktérium akár óránként 25.000 db (!) toxinmolekulát is szintetizálhat. A toxinszintézis tehát a bakteriális anyagcsere folyamatától, végsősoron a szaporodástól vonja el az erőforrásokat.

i.) Jól oltott emberi populációban tehát a toxintermelő törzsnek hátránya van, hiszen jelentősen csökken a szaporodási rátája. Ez a hátrány tehát feltételezésünk szerint az egyed szintjén jelenik meg. A 3. fejezetben az egyed szintű modell tárgyalásakor annak járunk utána, hogy ez valóban bekövetkezik-e.

ii.) Nem oltott populációban viszont egy ellenkező hatás is érvényesül: előnyt jelent a toxin előállítás, mert a kialakuló pszeudomembrán irritálja a nyálkahártyát, ennek hatására a beteg fokozott köhögése megkönnyíti a torokban lokálisan nagy koncentrációban jelenlévő toxikogén baktériumok kijutását, így a betegség cseppfertőzés útján történő terjedését. A 4. fejezetben a populáció szintű modell segítségével megvizsgáljuk, hogy ez az előny tényleg fennáll-e és lehetővé teszi a toxikogén baktérium elszaporodását.

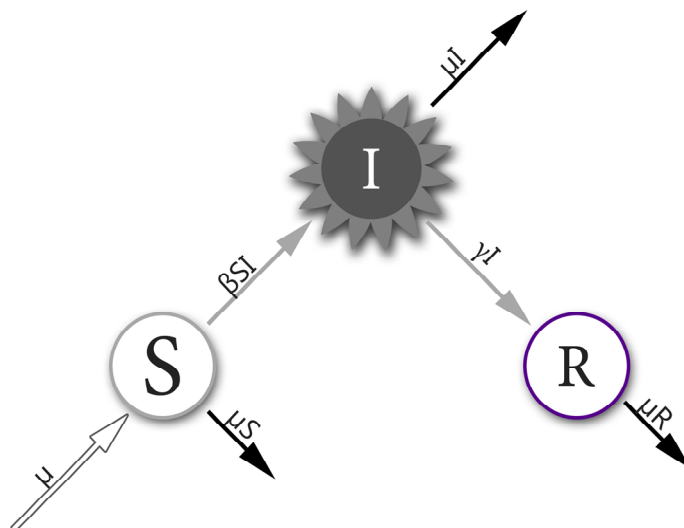
2. Nyájimmunitás az SIR modellben különböző vakcinálási stratégiákkal

2.1. SIR modell demográfiával

A fertőző betegségeknek különböző terjedési útvonalai lehetnek. Vannak olyan betegségek, amelyek közvetítőkön keresztül (vektorok) terjednek, mint a szúnyogok által terjesztett malária vagy a kullancsok által terjesztett Lyme-kór, más betegségeket a fertőzött környezetből (pl. vízkészlet) lehet elkapni, ilyen a kolera. Amikor a betegségek alapvetően a személyes kapcsolatokon keresztül terjednek (influenza, diftéria, kanyaró stb.), akkor SIR-típusú modellekkel történhet a terjedés dinamikájának a leírása. Az SIR modell a többrekeszes (úgynevezett *kompartment*) modellek közé tartozik, aminek a lényege, hogy a betegség szempontjából fontos jellemzők alapján diszjunkt csoportokba osztjuk a populációt, és a csoportok közötti átmeneteket differenciálegyenletek segítségével írjuk le. A populáció tagjai nagyon sokfélék lehetnek, ám a modellezés során a heterogenitást okozó jellemzők közül sokat el kell hagynunk és csak a betegség szempontjából fontos tulajdonságok alapján fogjuk az egyedeket különböző kompartmentekbe sorolni. A kompartmentek közötti átmenet sebességét a derivált fejezi ki, amely a rekeszekhez tartozó részpulációk méretének időbeli változásával áll összefüggésben. A klasszikus SIR modellben $S(t)$ (*susceptibles*) az egészséges, a fertőzésre fogékony népességet jelenti, $I(t)$ (*infectious*) a beteg egyedek csoportja, akik fertőzőképesek. A felgyógyulás után a populáció tagjait az $R(t)$ (*recovered*) csoportba soroljuk, ők immunisak a fertőzéssel szemben. Az intervenciós stratégiák és más komplexebb epidemiológiai problémák újabb kompartmentek bevezetésével vizsgálhatók (lásd 4. fejezet).

Az SIR modell demográfiával, konstans méretű populációt tekintve (amit egységre normalizálhatunk) az alábbi egyenletrendszerrel írható le:

$$\begin{aligned} S'(t) &= \mu - \beta S(t) I(t) - \mu S(t), \\ I'(t) &= \beta S(t) I(t) - (\mu + \gamma) I(t), \\ R'(t) &= \gamma I(t) - \mu R(t). \end{aligned} \tag{1}$$



2. ábra

Osztályok közötti kapcsolatok az SIR modellben

Itt μ jelenti a születési és a halálozási rátát, γ a felgyógyulási rátát, β pedig a fertőzési rátát. A $\beta S(t) I(t)$ nemlineáris tag fejezi ki az incidenciát, vagyis az új fertőzések megjelenését, amely az S és az I populációval is arányos, mivel új fertőzés S -beli és I -beli egyedek találkozásakor jöhet létre. Könnyen látható, hogy nemnegatív $S(0)$, $I(0)$, $R(0)$ kezdeti adatokból kiindulva (ahol $S(0) + I(0) + R(0) = 1$), a megoldások nemnegatívak maradnak. A dolgozat során végig csak a nemnegatív megoldásokkal foglalkozunk, mivel csak azoknak van epidemiológiai értelmük. A populáció mérete valóban nem változik, hiszen (a teljes népeségre az $N = S + I + R$ jelölést használva), $N'(t) = S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$. Az egyensúlyi helyzetek megkereséséhez a

$$\begin{aligned} 0 &= \mu - \beta S I - \mu S, \\ 0 &= \beta S I - (\mu + \gamma) I, \\ 0 &= \gamma I - \mu R \end{aligned}$$

algebrai egyenletrendszert kell megoldani. Ha $I=0$, akkor kapjuk az $E_0 = (1, 0, 0)$ egyensúlyi helyzetet. Ha $I \neq 0$, akkor a második egyenletben I -vel osztva kapjuk, hogy $S = \frac{\mu + \gamma}{\beta}$. Ezt az első egyenletbe helyettesítve adódik, hogy

$$I = \frac{\mu(1-S)}{\beta S} = \frac{\mu(1-S)}{\beta S} = \frac{\mu(\beta - \mu - \gamma)}{\beta(\mu + \gamma)},$$

és végül

$$R = \frac{\gamma I}{\mu} = \frac{\gamma(\beta - \mu - \gamma)}{\beta(\mu + \gamma)}.$$

Az $E_0 = (1, 0, 0)$ triviális egyensúlyt betegségmentes egyensúlyi helyzetnek, az $E_+ = \left(\frac{\mu + \gamma}{\beta}, \frac{\mu(\beta - \mu - \gamma)}{\beta(\mu + \gamma)}, \frac{\gamma(\beta - \mu - \gamma)}{\beta(\mu + \gamma)} \right)$ egyensúlyt endemikus egyensúlyi helyzetnek nevezzük.

Az epidemiológiai modelleket jellemző egyik kulcsfontosságú paraméter az alap reprodukciós szám (R_0). Az R_0 értéke szemléletesen azt jelenti, hogy egy fertőzött egyed a járvány kezdetén (amikor a populáció a betegségmentes egyensúlyban van) hány másodlagos fertőzést generál. Nemcsak ebben az SIR modellben, hanem általában is igaz (lásd van den Driessche, Watmough 2002 és Diekmann, Heesterbeek 2000), hogy ha a reprodukciós szám 1 alatt van, akkor a betegségmentes egyensúly lokálisan aszimptotikusan stabil, így nem tud elterjedni a kórokozó, míg az 1 feletti reprodukciós szám esetén a betegségmentes egyensúly instabil lesz és járvány tör ki, mivel egy fertőző egyed átlagosan mindig képes lesz legalább 1 egészséges egyed megfertőzésére. Számos járványterjedési modellben az R_0 értéke meghatározza a rendszer globális viselkedését is, amit a következő alfejezetben tárgyalunk.

Az R_0 értéke pedig a paraméterekből jól számolható a fertőzési ráta és a fertőzési periódus hosszának szorzataként:

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \gamma}.$$

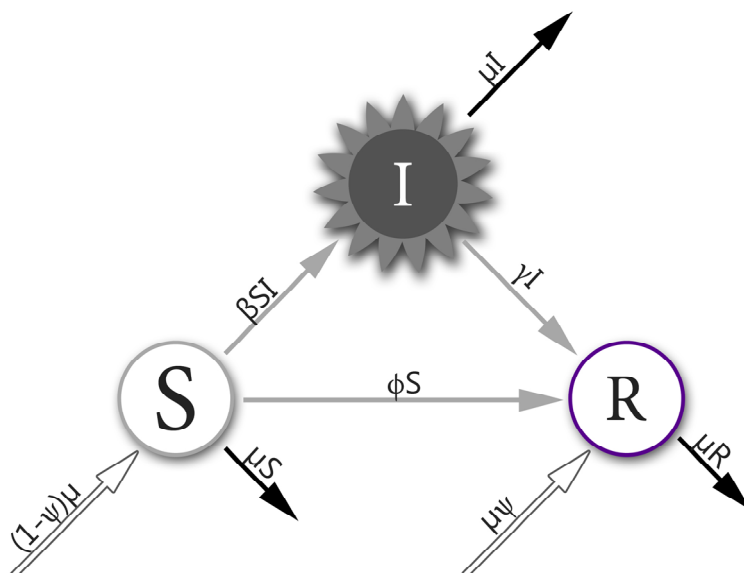
2.2. SIR modell vakcinálással

Az egyik legfontosabb prevenciós stratégia a vakcinálás. Az alábbiakban azt feltételezzük, hogy a vakcina hatékony és életre szóló védettséget ad (ez nincs mindig így, lásd 4. fejezet). A vakcinált egyedeket egy új, V kompartmentbe is tehetnénk, azonban az előző feltevések mellett járványtani szempontból ugyanúgy viselkednek, mint az R kompartment tagjai, ezért az egyszerűség kedvéért nem különböztetjük meg őket (bonyolultabb esetekben természetesen új kompartmenteket is be kell vezetnünk a vakcinálás követéséhez, lásd 4. fejezet). A fenti SIR modellt kibővíthetjük a vakcinálás figyelembevételével. Az egyenletrendszer dimenziójának növelésére sincs szükség, ha a vakcináltakat az R osztályba tesszük. Kétféle vakcinálási stratégiát különböztetünk meg. A kohorsz vakcinálás esetén az újszülöttek ψ részét immunizáljuk ($0 \leq \psi \leq 1$), így $\mu(1 - \psi)$ illetve $\mu\psi$ rátával jelennek meg az új egyedek az S és R osztályokban. Folyamatos vakcinálás esetén a fogékonyakat oltjuk ϕ rátával, ők az S osztályból átkerülnek az R osztályba. A modell diagramját a 2. Ábra szemlélteti. Amikor $\psi > 0$ és $\phi > 0$ egyszerre teljesül, vegyes stratégiáról beszélünk, és az alábbi differenciálegyenlet-rendszerhez jutunk:

$$S'(t) = \mu(1 - \psi) - \beta SI - (\mu + \phi)S$$

$$I'(t) = \beta SI - (\mu + \gamma)I$$

$$R'(t) = \mu\psi + \phi S + \gamma I - \mu R.$$



3. ábra

Osztályok közötti kapcsolatok a SIR modellben vakcinálás esetén

1. TÉTEL

Ha $\beta \mu (1 - \psi) \leq (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$ akkor csak a (betegségmentes) $E_{v0} = \left(\frac{\mu(1-\psi)}{\mu+\phi}, 0, \frac{\mu\psi+\phi}{\mu+\phi} \right)$ egyensúlyi helyzet létezik, míg ha $\beta \mu (1 - \psi) > (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$, akkor E_{v0} mellett pontosan egy endemikus egyensúlyi helyzet, az $E_{v+} = \left(\frac{\mu+\gamma}{\beta}, I_+, R_+ \right)$ is létezik, ahol $I_+ > 0, R_+ > 0$.

BIZONYÍTÁS

Az egyensúlyi helyzetek a

$$0 = \mu(1 - \psi) - \beta S I - (\mu + \phi) S,$$

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

$$0 = \mu\psi + \phi S + \gamma I - \mu R$$

algebrai egyenletrendszer nem-negatív megoldásai.

Ha $I=0$, akkor az első egyenletből $S = \frac{\mu(1-\psi)}{\mu+\phi} \in \mathbb{R}^+$, míg a harmadikból

$$R = \frac{\mu\psi + \phi S + \gamma I}{\mu} = \frac{\mu\psi + \phi \frac{\mu(1-\psi)}{\mu+\phi}}{\mu} = \frac{\mu\psi + \phi \frac{\mu(1-\psi)}{\mu+\phi}}{\mu} = \frac{\mu\psi(\mu+\phi) + \phi\mu(1-\psi)}{\mu(\mu+\phi)} = \frac{\mu\psi + \phi}{\mu+\phi} \in \mathbb{R}^+.$$

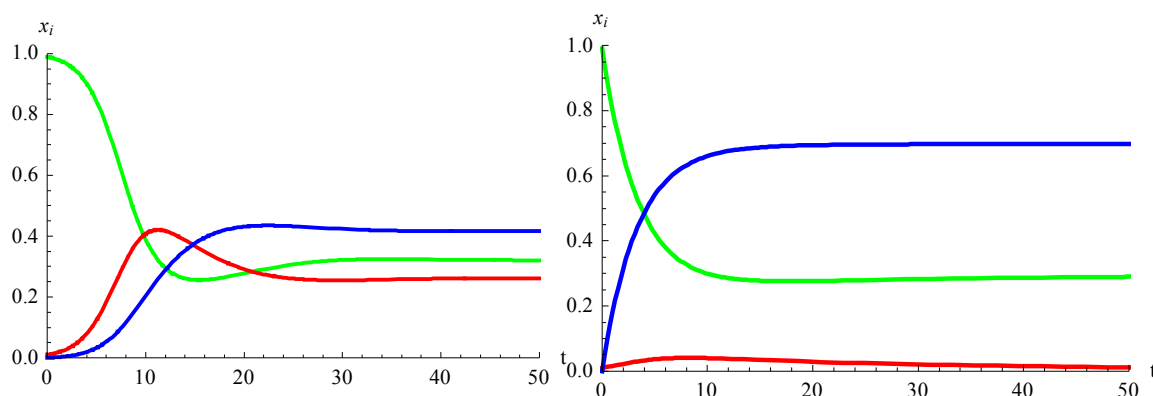
Ez az egyensúly mindig létezik. Másrészt, ha $I \neq 0$, akkor a második egyenletből $S = \frac{\mu+\gamma}{\beta}$. Behelyettesítve az első egyenletbe,

$$I = \frac{\mu(1-\psi) - (\mu+\phi)S}{\beta S} = \frac{\mu(1-\psi) - \frac{(\mu+\phi)(\mu+\gamma)}{\beta}}{\mu+\gamma} = \frac{\beta\mu - \mu^2 - \mu\phi - \beta\mu\psi - \mu\gamma - \phi\gamma}{\beta(\mu+\gamma)}.$$

Végül a harmadik egyenletből

$$R = \frac{\psi + \phi S + \gamma + I}{\mu} = \frac{1}{\beta \mu (\mu + \gamma)} (\mu^2 \phi + \beta \mu^2 \psi + 2 \mu \phi \gamma + \beta \mu \psi \gamma + \phi \gamma^2 + \beta \mu \gamma - \mu^2 \gamma - \mu \phi \gamma - \beta \mu \psi \gamma - \mu \gamma^2 - \phi \gamma^2)$$

Látható, hogy ez az egyensúly pontosan akkor létezik (vagyis az I komponens pontosan akkor pozitív), ha $\beta \mu - \mu^2 - \mu \phi - \beta \mu \psi - \mu \gamma - \phi \gamma > 0$, ami ekvivalens azzal, hogy $\beta \mu (1 - \psi) > (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$. Világos, hogy ebben az esetben az R komponens is pozitív (mert $\psi + \phi S + \gamma + I > 0$).



4. ábra

SIR modell vakcináció nélkül (balra) és
születéskori (40%) és felnőttkori (10%) vakcináció esetén (jobbra)
(a görbék jelentése: zöld - $S(t)$, piros - $I(t)$, kék - $R(t)$)

2.3. Globális dinamika

A (2) rendszer globális viselkedésének vizsgálatához az alábbi általános tételt fogjuk alkalmazni.

2. TÉTEL (Dénes A., Röst G. 2014).

Tekintsük az

$$\begin{aligned} x' &= a - f(x, y) - ax \\ y' &= f(x, y) - (a + b)y \end{aligned}$$

differentiálegyenlet-rendszert, ahol $a > 0$, $b \geq 0$, $f(x, 0) = 0$ és $f(x, y) \geq 0$ minden x -re szublineáris (vagyis $(cf(x, y) \leq f(x, cy))$ teljesül $(c \in [0, 1])$ esetén). Ekkor, ha $\partial_y f(1, 0) \leq (a + b)$, akkor az $(1, 0)$ egyensúlyi helyzet globálisan aszimptotikusan stabil a $D = \{(x, y) : x \geq 0, y \geq 0, x + y \leq 1\}$ invariáns tartományon. Ha $\partial_y f(1, 0) > (a + b)$, akkor létezik pontosan egy pozitív egyensúly D -ben, ami globálisan aszimptotikusan stabil $D \setminus \{(x, 0) : 0 \leq x \leq 1\}$ -n.

Hasonló tételt bizonyított Korobeinikov 2007-ben, az f nemlinearitásra tett erősebb feltételek mellett. Az alábbiakban megmutatjuk, hogy a fenti tétel alkalmazható az SIR

modellre vegyes vakcinálási stratégiával.

3. TÉTEL

Tegyük fel, hogy $\gamma > \phi$. A (2) egyenletrendszer betegségmentes E_{v0} egyensúlyi helyzete globálisan aszimptotikusan stabil, ha $\beta\mu(1-\psi) \leq (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$. Ha $\beta\mu(1-\psi) > (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$, akkor az E_{v+} endemikus egyensúly globálisan aszimptotikusan stabil.

BIZONYÍTÁS

Mivel az R' egyenlet szétkapcsolódik a többitől ezért az analízis során elhagyjuk. Új változókat fogunk bevezetni: legyen $x = \frac{\mu + \phi}{\mu(1-\psi)} S$ és $y = \frac{\mu + \phi}{\mu(1-\psi)} I$.

Új változóinkban az egyenletrendszer így írható:

$$x' = \frac{\mu + \phi}{\mu(1-\psi)} S' = \frac{\mu + \phi}{\mu(1-\psi)} (\mu(1-\psi) - \beta SI - (\mu + \phi)S) =$$

$$\mu + \phi - \beta \frac{\mu(1-\psi)}{\mu + \phi} xy - (\mu + \phi)x$$

és

$$y' = \frac{\mu + \phi}{\mu(1-\psi)} I' = \beta \frac{\mu(1-\psi)}{\mu + \phi} xy - (\mu + \gamma)y.$$

Az (x,y) -rendszerre alkalmazhatjuk a 2. Tételt: legyen $a = \mu + \phi$, $b = \gamma - \phi > 0$, $f(x, y) = \frac{\beta\mu(1-\psi)xy}{\mu + \phi}$. Ekkor $f(x, y)$ szublineáris és $\partial_y f(1, 0) = \frac{\beta\mu(1-\psi)}{\mu + \phi}$. Mivel $\partial_y f(1, 0) \leq a + b$ pontosan akkor, ha $\beta\mu(1-\psi) \leq (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$, a 2. Tétel értelmében az $(x, y) = (1, 0)$ egyenúly globálisan aszimptotikusan stabil, ami az eredeti változóinkban éppen a betegségmentes egyensúly komponenseit adja.

Hasonlóképpen, a $\beta\mu(1-\psi) > (\mu + \phi)(\mu + \gamma)$ esetben a 2. Tétel szerint az egyértelmű pozitív egyensúly lesz globálisan stabil, ami az 1. Tétel alapján az eredeti rendszerben csakis az E_{v+} lehet.

■

Jegyezzük meg, hogy a $\gamma > \phi$ egyenlőtlenség gyakorlati alkalmazásokban mindig fenáll, sőt a két paraméter között általában nagyságrendi különbség van, mivel a felgyógyulás napokban (esetleg hetekben mérhető), míg a vakcinálásra évekkal azután kerül sor, hogy valaki a fogékonyak osztályában megjelent (a születéskori vakcinálást kezeljük a modellben).

2.4. Nyájimmunitás, kontroll reprodukciós szám és az endemikus egyensúly

A beavatkozás nélküli modellekben alap reprodukciós számot (R_0) definiálunk, a vakcinálási modellekben pedig a kontroll reprodukciós szám (R_c) meghatározása történik.

Legyen $R_c = \frac{\beta\mu(1-\psi)}{(\mu+\phi)(\mu+\gamma)}$. Ennek a paraméternek konkrét biológiai értelme van, mégpedig megadja a reprodukciós számot vegyes vakcinálási stratégia mellett. Tegyük be egy fertőzöttet a betegségmentes populációnkba. Ekkor a fogékonyak száma $\frac{\mu(1-\psi)}{(\mu+\phi)}$, ezeket β rátával fertőzzük, a fertőzés átlagos hossza pedig $\frac{1}{\mu+\gamma}$. A három tényező szorzata éppen R_c , ami kifejezi a kezdeti fertőzött egyed által generált másodlagos fertőzések várható számát. Látható, hogy a vakcinálás erősítésével (akár a ϕ , akár a ψ paramétert növelve) R_c értéke csökken.

1. KÖVETKEZMÉNY (Globális stabilitás és nyájimmunitás)

Ha $R_c > 1$, akkor a betegség a vakcinálás ellenére is jelen marad a populációban. Ha viszont $R_c \leq 1$, akkor a betegség eltűnik.

BIZONYÍTÁS

Annyit kell csak észrevenni, hogy az $R_c \leq 1$ pontosan az a küszöbfeltétel, ami a 3. Tételben is szerepel.



A kontroll reprodukciós szám az alap reprodukciós számmal szorosan összefügg, hiszen $R_c = \frac{\beta\mu(1-\psi)}{(\mu+\phi)(\mu+\gamma)} = R_0(1-\psi)\frac{\mu}{(\mu+\phi)}$. Látható, hogy R_c mind a ψ , mind a ϕ növelésével 1 alá csökkenthető. Ekkor az 1. Következmény értelmében a betegség kihal, és valóban nyájimmunitásról beszélhetünk.

3. Diftéria modell az egyed szintjén

Modellünknek ezen a szintjén azt szeretnénk eldönteni, hogy egy emberben a két törzs (toxikogén, illetve nem toxikogén) egymásra gyakorolt hatásakor melyik kerül ki győztesen (melyik szorítja ki a másikat), illetve létrejöhet-e olyan állapot, amelyben mind a két törzs stabilan jelen van. A koegzisztencia vizsgálata azért is fontos, mert laboreredmények számos alkalommal kimutatták mindkét törzs jelenlétét ugyanabban a páciensben (Pappenheimer 1980). Legyen $T(t)$ és $U(t)$ a két törzs populációjának nagysága t időben egy adott szervezeten belül. Az időbeli változást ismét differenciálegyenletekkel vizsgáljuk. Feltesszük, hogy a baktériumok a logisztikus szaporodás szabályait követve versengenek az erőforrásokért, a környezetük eltartóképessége legyen C . Az U törzs növekedési rátája r , a T törzsé pedig $r - \epsilon$, ahol ϵ a toxintermelés költségét fejezi ki. A lízis a toxikogén baktériumoknál v rátával indul be, a kiszabadult fágok által okozott baktériumfertőzés rátája pedig k . Ennek megfelelően a lízisen átment baktériumokat ki kell vonni a T populációból, a faggal megfertőződött baktériumokat pedig áttenni az U -ból a T -be. Ekkor az alábbi differenciálegyenletrendszert kapjuk:

$$\begin{aligned} T'(t) &= (r - \epsilon) T(t) (C - T(t) - U(t)) - v T(t) + k v T(t) U(t), \\ U'(t) &= r U(t) (C - T(t) - U(t)) - k v T(t) U(t). \end{aligned} \quad (2)$$

A fenti modellt átskálázzuk a következőképpen: legyen $T_* = \frac{T}{C}$ és $U_* = \frac{U}{C}$. Ekkor az új változókban az egyenlet alakja:

$$\begin{aligned} T_*' &= (r - \epsilon) T_* C(1 - T_* - U_*) - v T_* + k v C T_* U_*, \\ U_*' &= r U_* C(1 - T_* - U_*) - k v C T_* U_*. \end{aligned} \quad (3)$$

Ha most átjelöljük a paramétereket, mint $r_* = rC$, $\epsilon_* = \epsilon C$, $k_* = kC$, és a modellünket

$$\begin{aligned} T_*' &= (r_* - \epsilon_*) T_* (1 - T_* - U_*) - v T_* + k_* v T_* U_*, \\ U_*' &= r_* U_* (1 - T_* - U_*) - k_* v T_* U_*. \end{aligned} \quad (4)$$

alakba írjuk, majd az egyszerűség kedvéért a csillagokat elhagyjuk, a modell végső formája

$$\begin{aligned} T'(t) &= (r - \epsilon) T(t) (1 - T(t) - U(t)) - v T(t) + k v T(t) U(t), \\ U'(t) &= r U(t) (1 - T(t) - U(t)) - k v T(t) U(t). \end{aligned} \quad (5)$$

Ez éppen az az egyenletrendszer, ami a biomatematika egy teljesen más területén is megjelent, mégpedig az egymás életterét kolonizáló növények versengésének Levins-féle metapopulációs modelljében, az alábbi formában:

$$\begin{aligned} p_1' &= k_1 p_1 (1 - p_1 - p_2) - e_1 p_1 + c p_1 p_2, \\ p_2' &= k_2 p_2 (1 - p_1 - p_2) - e_2 p_2 - c p_1 p_2. \end{aligned}$$

Ennek a modellnek a részletes globális dinamikai analízise megtalálható a Szimjanovszki, Karsai, Rácz 2014 publikációban. A matematikai analízis teljesen azonos módon végezhető, ezért azt nem ismétljük meg, csak a Szimjanovszki, Karsai, Rácz 2014 eredményeit lefordítjuk a mi rendszerünkre. Ehhez a paraméterek és változók alábbi megfeleltetését tekinthetjük: $k_1 = r - \epsilon$, $k_2 = r$, $e_1 = v$, $e_2 = 0$, $c = k v$, és $p_1 = T$, $p_2 = U$.

r	U törzs szaporodási rátája
$r - \epsilon$ (> 0)	T törzs szaporodási rátája (ϵ - nál kevesebb a T rátájánál)
C	a környezet maximális eltartóképessége.
v	a lízis beindulásának rátája
k	a lizogén konverzió rátája

1. táblázat

Az egyed szintű modell paraméterei (minden paraméter pozitív)

3.1. A differenciálegyenletrendszer egyensúlyi helyzetei és a globális dinamika

Az egyed szintű modell egyensúlyi helyzetait a következő egyenletrendszer megoldásai adják:

$$\begin{aligned} 0 &= (r - \epsilon) T (1 - T - U) - v T + k v T U \\ 0 &= r U (1 - T - U) - k v T U \end{aligned} \quad (6)$$

Az egyenletrendszer (T, U) megoldásai és ezek biológiai interpretációi a következők:

- a $P_0 = (0, 0)$ triviális egyensúly, egyik baktériumtörzs sincsen jelen a rendszerben;
- a $P_1 = \left(1 - \frac{v}{r - \epsilon}, 0\right)$ egyensúlyban csak a T törzs van jelen;
- a $P_2 = (0, 1)$ helyzetben csak az U törzs van jelen;
- a $P_3 = \left(\frac{(k - 1)r}{k(kv + \epsilon)}, \frac{r - kr + kv + k\epsilon}{k^2v + k\epsilon}\right)$

koegzisztencia helyzetben mind a két törzs jelen van a rendszerben.

Biológiai szempontból csak azok az egyensúlyi helyzetek számítanak, amelyeknek minden komponense nemnegatív. Az egyensúlyok létezéséről, stabilitásáról és a megoldások globális viselkedéséről megtudható információkat az alábbi két tétel foglalja össze.

4. TÉTEL (A TU-rendszer lokális tulajdonságai)

A P_0 egyensúlyi helyzet mindig létezik és instabil. A P_1 egyensúlyi helyzet pontosan akkor létezik, ha $v < r - \epsilon$. P_1 stabil, ha $\frac{v}{r - \epsilon} \leq \frac{kv}{kv + r}$, különben instabil. A P_2 egyensúlyi helyzet mindig létezik, ha $k \leq 1$ akkor stabil, különben instabil. A P_3 egyensúlyi helyzet pontosan akkor létezik, ha $\frac{kv}{kv + r} < \frac{v}{r - \epsilon} < \frac{kv}{r - \epsilon}$, és mindig stabil, amikor csak létezik.

BIZONYÍTÁS

A bizonyításban a Theorem, Lemma, Corollary referenciák a Szimjanovszki, Karsai, Rác 2014 cikkekre hivatkoznak. P_0 létezése triviális, instabilitása Theorem 3.1-ből következik,

mivel $e_2 = 0$. Theorem 3.2 közvetlenül adja P_1 létezését és stabilitását, mint ahogy Theorem 3.3 P_2 tulajdonságait. Mivel $k_1 - k_2 = -\epsilon < kv = c$, Theorem 4.1 első esete érvényes, ami megadja a P_3 -ra vonatkozó állítást.

5. TÉTEL (A TU-rendszer globális tulajdonságai)

Az (7) rendszernek nincsen periodikus megoldása. A P_0 egyensúlyi helyzet mindig létezik és instabil. A P_1 egyensúlyi helyzet pontosan akkor létezik, ha $v < r - \epsilon$. P_1 stabil, ha $\frac{v}{r - \epsilon} \leq \frac{kv}{kv + r}$, különben instabil. A P_2 egyensúlyi helyzet mindig létezik, ha $k \leq 1$ akkor stabil, különben instabil. A P_3 egyensúlyi helyzet pontosan akkor létezik, ha $\frac{kv}{kv + r} < \frac{v}{r - \epsilon} < \frac{kv}{r - \epsilon}$, és mindig stabil, amikor csak létezik. Továbbá, a fenti feltételek az egész paramétertartományt lefedik, vagyis a tétel a rendszer teljes jellemzését adja.

BIZONYÍTÁS

A periodikus megoldások nemlétezése következik Lemma 2.1-ből. Mivel $k_1 - k_2 = -\epsilon < kv = c$, Corollary 5.1.-ben az első eset érvényes, és a négy egyensúly egyike globálisan aszimptotikusan stabil. Ha $\frac{v}{r - \epsilon} \leq \frac{kv}{kv + r}$, akkor az előző tétel miatt ez csak a P_1 lehet, $\frac{v}{r - \epsilon} > \frac{kv}{kv + r}$ esetén pedig P_2 és P_3 valamelyike. Ha $k \leq 1$, akkor ez a P_2 . A bizonyítás befejezéséhez elég azt észrevenni, hogy $\frac{v}{r - \epsilon} > \frac{kv}{kv + r}$ miatt $\frac{v}{r - \epsilon} > 0$ és ekkor $k > 1$ esetén $\frac{v}{r - \epsilon} < \frac{kv}{r - \epsilon}$ is teljesül.

3.2. Következtetések

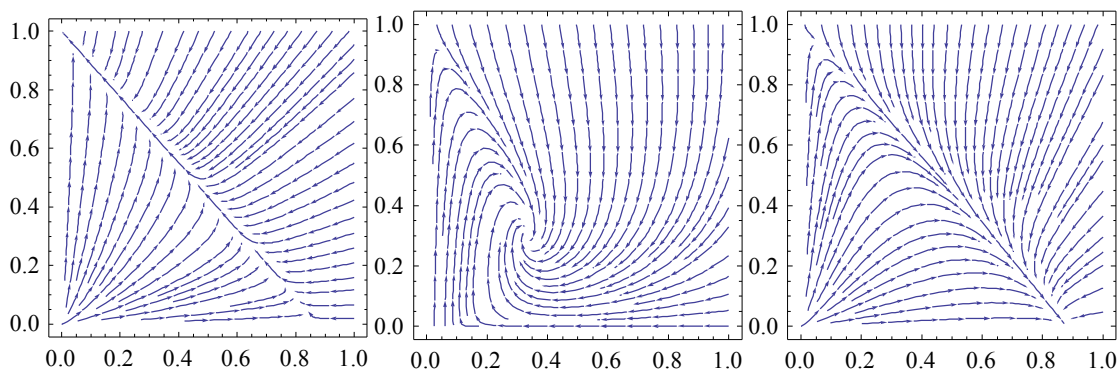
Az 5. Tételből jól látszik, hogy a három nemtriviális egyensúlyi helyzet közül egy adott paraméter konfiguráció esetén pontosan egy lehet stabil. A rendszer dinamikai tulajdonságait a 2. táblázatban foglaljuk össze. A létezési és stabilitási feltételeknek biológiai interpretációja is adható. Például, a P_1 egyensúly létezésének feltétele $1 < \frac{r - \epsilon}{v}$ alakba is írható. Az U törzs hiányában egy kezdeti T baktérium $\frac{1}{v}$ időt tölt el átlagosan a lízis bekövetkezése előtt, és időegységenként $r - \epsilon$ az új baktériumok száma. Tehát $\frac{r - \epsilon}{v}$ értelmezhető úgy, mint a T reprodukciós száma U -mentes környezetben. Hasonlóan, a P_3 létezését biztosító feltételek éppen azt jelentik, hogy a T illetve U törzsnek a reprodukciós száma abban a környezetben, amikor a másik törzs P_2 , illetve P_1 tiszta egyensúlyban van, egyaránt nagyobb, mint egy. Ez a kölcsönös inváziós képesség okozza, hogy stabil koegzisztencia is kialakulhat. Az eredményeknek fontos következménye van a populáció szintű diftéria modell felépítésében, hiszen az egyedszintű modell dinamikája dönti el, hogy koinfekció esetén (amikor T -vel fertőzött fertőződik U -val, illetve fordítva), milyen

állapotba kerülnek a populáció tagjai.

(T, U) egyensúlyi helyzet	létezés	stabilitás
$P_0 = (0, 0)$	mindig	soha
$P_1 = \left(1 - \frac{v}{r-\epsilon}, 0\right)$	$v < r - \epsilon$	$\frac{v}{r-\epsilon} \leq \frac{kv}{kv+r}$
$P_2 = (0, 1)$	mindig	$k \leq 1$
$P_3 = \left(\frac{(k-1)r}{k(kv+\epsilon)}, \frac{r-k r+k v+k \epsilon}{k^2 v+k \epsilon}\right)$	$\frac{kv}{k v+r} < \frac{v}{r-\epsilon} < \frac{kv}{r-\epsilon}$	mindig

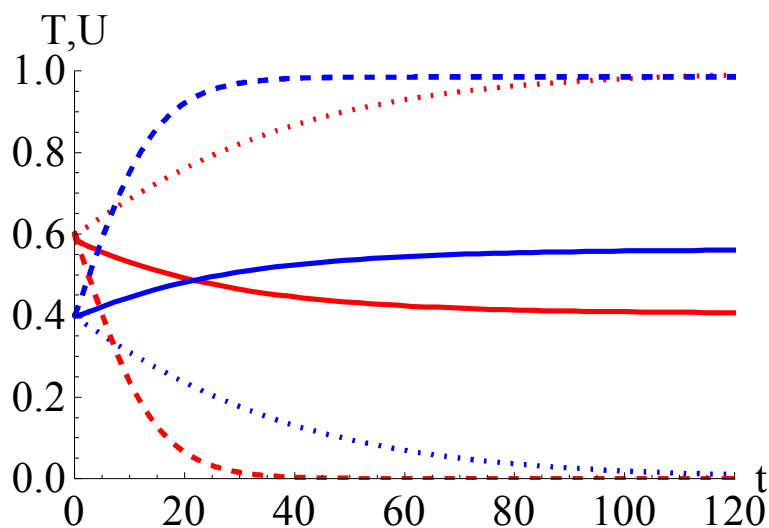
2. táblázat

A TU – rendszer dinamikája



5. ábra

A TU-rendszer három lehetséges globális dinamikája a TU-síkon ábrázolva



6. ábra

A három lehetséges dinamika ábrázolása ugyanazon kezdeti feltétel (egyedszám) mellett, különböző paraméterek esetén

(piros görbék: $U(t)$, kék görbék: $T(t)$)

4. Diftéria modell a populáció szintjén

A diftéria betegség szempontjából egy ország lakosait 6 különböző osztályba csoportosíthatjuk. Feltesszük, hogy az egyed szintű modellünk időskálája sokkal kisebb, mint a populációsztű dinamikának, így minden ember állapotát az egyedsztű modell megfelelő stabil egyensúlyával jellemezzük: egy fertőzött lehet T vagy U típusú (koegzisztencia esetén esetleg TU). A következő táblázat segítségével tekintsük át a különböző osztályokat.

S	nem kaptak oltást, vagy elvesztették a betegség elleni védelmet
IU	hordozói az U nem toxikogén törzsnek, de nincsenek megfertőzve a toxikogénnel
IT	fertőzöttek a toxikogénnel és a kialakuló pszeudomembrán miatt intenzíven fertőznek másokat
V	vakcináltak és az egyik törzsnek sem hordozói
VU	vakcináltak, akik hordozói a nem toxikogén U törzsnek
VT	azon vakcináltak, akik hordozói a toxikogén T törzsnek, de az oltás miatt tünetmentesek

3. Táblázat. A modell változói és jelentésük

Tekintsük át most a következő táblázatban azokat a paramétereket, amelyek az osztályok közötti kapcsolatokat befolyásolják.

Λ	születési gyakoriság
p	az újszülöttek oltottsági rátája
$1 - p$	azok az újszülöttek, akik nem kapják meg a kötelező oltást
μ	halálozási ráta
M	a diftéria betegségből származó halálozási ráta
ϕ	felnőttkori vakcinálási ráta
ω	az immunitás elvesztése
β	ilyen gyakorisággal kerül át a toxikogén törzs egy fertőzött emberről egy nem fertőzöttre
$\rho \beta$	ilyen gyakorisággal kerül át a nem toxikogén törzs egy fertőzött emberről egy nem fertőzöttre
α	a diftériás betegek gyógyulási rátája
c	aszimptomatikus hordozó gyógyulási rátája

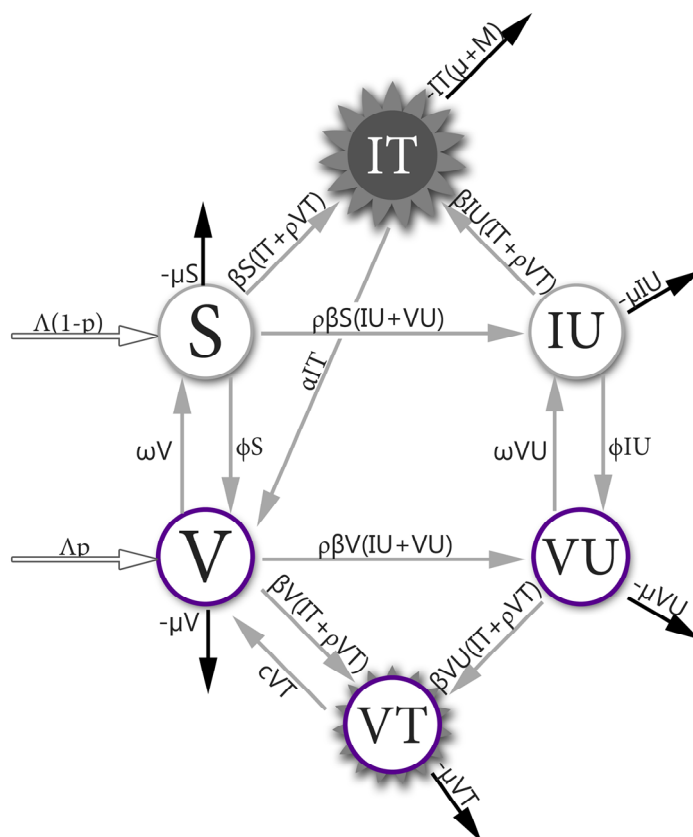
4. Táblázat. A modell paraméterei és jelentésük

Rendszerünket a 4. ábra szemlélteti. Az osztályok közötti kapcsolatokat összekötő nyilak jelképezik, az egyedek a nyilak mentén kerülnek át az egyik osztályból a másik

osztályba, az osztályváltó egyedek számát pedig a nyilakon feltüntetett tagok adják. A tagok additív módon határozzák meg az osztályok közötti nettó egyedmozgást. Új egyedek a fehér nyilak mentén (születéskor) kétféle módon kerülnek be a rendszerbe: nem kapnak védőoltást (S -be kerül), vagy kapnak védőoltást (V -be kerül). A rendszerből a fekete nyilak mentén kerülnek ki halálozásukkor. A következő táblázat az osztályok közötti kapcsolatokat mutatja meg.

$S \rightarrow IT$	$\beta S (IT + \rho VT)$	fogékony ember toxintermelő baktériummal fertőződik
$S \rightarrow IU$	$\rho \beta S (IU + VU)$	fogékony ember nem toxintermelő baktériummal fertőződik
$S \rightarrow V$	ϕS	fogékony embert beoltanak
$V \rightarrow S$	ωV	vakcinált ember elveszti a védettséget a betegség ellen
$V \rightarrow VU$	$\rho \beta V (IU + VU)$	vakcinált ember t nem toxintermelő baktérium fertőz
$V \rightarrow VT$	$\beta V (IT + \rho VT)$	vakcinált ember t toxintermelő baktérium fertőz
$VU \rightarrow VT$	$\beta VU (IT + \rho VT)$	nem toxikogénnel fertőzött toxintermelő vel fertőződik
$IU \rightarrow VU$	ϕIU	nem toxintermelő fertőzött et vakcinálnak
$VU \rightarrow IU$	ωVU	nem toxintermelő fertőzött elveszti az immunitását
$IT \rightarrow V$	αIT	diftériás beteg meggyógyul
$VT \rightarrow V$	$c VT$	aszimptomatikus hordozóból eltűnik a baktérium

5. Táblázat. Osztályok közötti kapcsolatok és jelentésük



7. ábra

Osztályok közötti kapcsolatok a diftéria modellben

A 4. fejezet populációs modelljéhez az egyed szintű modell legszigorúbb esetét választottuk, amelyben a toxikogén törzs mindig kiszorítja a toxint nem termelő törzset. Ez alapján tettük fel lehetségesnek az $IU \rightarrow IT$ és $VU \rightarrow VT$ osztályváltásokat, de elvetettük a fordított irányú átmeneteket, majd ezen feltételek mentén megkonstruáltuk a differenciálegyenleteket. Az elmondottak alapján az egyes osztályokban tartózkodók számát a következő differenciálegyenletrendszer írja le:

$$\begin{aligned}
 S'(t) &= \Lambda (1 - p) - \rho \beta S(t) (IU(t) + VU(t)) - \beta S(t) (IT(t) + \rho VT(t)) \\
 &\quad - \mu S(t) - \phi S(t) + \omega V(t), \\
 V'(t) &= \Lambda p - \rho \beta V(t) (IU(t) + VU(t)) - \beta V(t) (IT(t) + \rho VT(t)) \\
 &\quad - \mu V(t) + \phi S(t) - \omega V(t) + \alpha IT(t) + c V(t), \\
 IU'(t) &= \rho \beta S(t) (IU(t) + VU(t)) - \beta IU(t) (IT(t) + \rho VT(t)) \\
 &\quad - \mu IU(t) - \phi IU(t) + \omega VU(t), \\
 IT'(t) &= \beta S(t) (IT(t) + \rho VT(t)) + \beta IU(t) (IT(t) + \rho VT(t)) \\
 &\quad - \mu IT(t) - M IT(t) - \alpha IT(t), \\
 VU'(t) &= \rho \beta V(t) (IU(t) + VU(t)) - \mu VU(t) - \beta VU(t) (IT(t) + \rho VT(t)) \\
 &\quad - \omega VU(t) + \phi IU(t), \\
 VT'(t) &= \beta V(t) (IT(t) + \rho VT(t)) + \beta VU(t) (IT(t) + \rho VT(t)) - \mu VT(t) - c V(t).
 \end{aligned} \tag{7}$$

Megjegyezzük, hogy koegzisztencia esetben szükséges bevezetni két további osztályt, az $ITU(t)$ és $VTU(t)$ -t, de ettől az esettől eltekintünk a dolgozatban.

5. Reprodukciós számok a diftéria modellben

Ebben a fejezetben meghatározzuk a diftériára jellemző reprodukciós számokat oltásmentes esetben és vakcinálás mellett. Ehhez először is szükség lesz a *betegségmentes egyensúly*, illetve a terjedésre jellemző *következő generációs mátrix* meghatározására. Követni fogjuk van den Driessche és Watmough módszerét. Ennek lényege, hogy először elkülönítjük a fertőzött kompartmenteket. Az ezekhez tartozó egyenletekben minden tagot megkülönböztetünk aszerint, hogy új fertőzést fejez ki, vagy pedig fertőző osztályok közötti átmenetet. Ezeket egy $\mathcal{F}$ és egy $\mathcal{V}$ vektorba gyűjtjük ki, így az egyenletrendszerünk fertőzött része $x' = \mathcal{F}(x,y) - \mathcal{V}(x,y)$ alakba írható, ahol x a fertőzött kompartmentek rendszere, y pedig a többi kompartmenté. A rendszert linearizáljuk a betegségmentes egyensúlyban, majd az F és V Jacobi-mátrixokból képezzük $NGM = F V^{-1}$ úgynevezett következő generációs mátrixot. Ez egy négyzetes mátrix, aminek a dimenziója éppen a fertőzött kompartmentek száma, (i,j) elemének pedig az a biológiai jelentése, hogy egy i -típusú fertőzött várhatóan hány j -típusú fertőzöttet generál. Az R_0 reprodukciós számot az NGM spektrálsugaraként definiáljuk, és van den Driessche és Watmough általános tétele szerint a betegségmentes egyensúly stabilitási küszöbszáma éppen $R_0=1$.

Egy komplex modell esetén számos különböző reprodukciós számot definiálhatunk, attól függően hogy melyik egyensúlyban nézzük a rendszert és melyik kompartmenteket tekintjük fertőzőnek. A diftériamodellünk esetén például egy $S>0$, $V>0$, $IT=0$, $VT=0$, $IU=0$, $VU=0$ betegségmentes egyensúlyhoz definiálhatjuk a T -reprodukciós számot, az U -reprodukciós számot vagy a globális TU -reprodukciós számot, amelyek meghatározzák, hogy a T -törzs, az U -törzs, illetve valamelyik törzs el tud-e terjedni a betegségmentes egyensúlyban levő populációban. Ezekben az esetekben 2×2 -es vagy 4×4 -es NGM-eket kapunk. Vizsgálhatjuk azt is, hogy egy $S>0$, $V>0$, $IT=0$, $VT=0$, $IU>0$, $VU>0$ egyensúlyi helyzetben (tehát amikor az U -törzs már jelen van), el tud-e terjedni a T -törzs, ez egy másik T -reprodukciós számot ad. Az alábbiakban csak a számunkra legrelevánsabb reprodukciós számokkal foglalkozunk, de a többit is analóg módon lehet kezelni.

5.1. A betegségmentes egyensúly

A populáció szintű diftériamodell egyensúlyi helyzetét a következő egyenletrendszer megoldásai adják:

$$\begin{aligned}
 0 &= \Lambda(1-p) - \rho\beta S(IU+VU) - \beta S(IT+\rho VT) - \mu S - \phi S + \omega V \\
 0 &= \Lambda p - \rho\beta V(IU+VU) - \beta V(IT+\rho VT) + \phi S - \mu V - \omega V + \alpha IT + cVT \\
 0 &= \rho\beta S(IU+VU) - \beta IU(IT+\rho VT) - \mu IU - \phi IU + \omega VU \\
 0 &= \beta S(IT+\rho VT) + \beta IU(IT+\rho VT) - \mu IT - M IT - \alpha IT \\
 0 &= \rho\beta V(IU+VU) - \beta VU(IT+\rho VT) - \mu VU + \phi IU - \omega VU \\
 0 &= \beta V(IT+\rho VT) + \beta VU(IT+\rho VT) - \mu VT - c VT
 \end{aligned} \tag{8}$$

Azt a betegségmentes egyensúlyt keressük, amikor a betegséget kiváltó toxikogén törzsek egyáltalán nincsenek jelen a populációban, így $IT=0$ és $VT=0$. Ekkor a (4) egyenletrendszer a következő alakot ölti:

$$\begin{aligned}
0 &= \Lambda (1 - p) - \rho \beta S (IU + VU) - \mu S - \phi S + \omega V \\
0 &= \Lambda p - \rho \beta V (IU + VU) - \mu V + \phi S - \omega V \\
0 &= \rho \beta S (IU + VU) - \mu IU - \phi IU + \omega VU \\
0 &= \rho \beta V (IU + VU) - \mu VU + \phi IU - \omega VU
\end{aligned} \tag{9}$$

A (9) egyenletrendszer (S , V , IU , VU) egyensúlyi helyzetei:

$$E_1 = \left(\frac{\Lambda (\mu - p \mu + \omega)}{\mu (\mu + \phi + \omega)}, \frac{\Lambda (p \mu + \phi)}{\mu (\mu + \phi + \omega)}, 0, 0 \right)$$

és

$$\begin{aligned}
E_2 = & \left(\frac{\mu (-(-1+p) \beta \Lambda \rho + \mu \omega)}{\beta \rho (\beta \Lambda \rho + \mu (\phi + \omega))}, \frac{\mu (p \beta \Lambda \rho + \mu \phi)}{\beta \rho (\beta \Lambda \rho + \mu (\phi + \omega))}, \right. \\
& \left. - \frac{(\mu^2 - \beta \Lambda \rho) (\beta \Lambda \rho (\mu - p \mu + \omega) + \mu \omega (\mu + \phi + \omega))}{\beta \mu \rho (\mu + \phi + \omega) (\beta \Lambda \rho + \mu (\phi + \omega))}, \frac{\Lambda (p \mu + \phi)}{\mu (\mu + \phi + \omega)} - \frac{\mu (p \beta \Lambda \rho + \mu \phi)}{\beta \rho (\beta \Lambda \rho + \mu (\phi + \omega))} \right)
\end{aligned}$$

A két egyensúlyi helyzet között az különbség, hogy az egyikben az U -törzs jelen van, a másikban pedig nincs. Megjegyezzük, hogy teljes általánosságban még a *Wolfram Mathematica* 10.0 sem tudja explicit megoldani a (8) egyenletrendszert.

5.2. A következő generációs mátrix

Első lépésben a (3) egyenletrendszerben azonosítjuk a fertőző osztályokat, amelyek esetünkben az IT és VT . A (3) egyenletrendszer alapján fennál:

$$\begin{pmatrix} IT'(t) \\ VT'(t) \end{pmatrix} = \mathcal{F} - \mathcal{V}, \text{ ahol}$$

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta S (IT + \rho VT) + \beta IU (IT + \rho VT) \\ \beta V (IT + \rho VT) + \beta VU (IT + \rho VT) \end{pmatrix}, \mathcal{V} = \begin{pmatrix} IT(\alpha + \mu + M) \\ (\mu + c) VT \end{pmatrix} \tag{10}$$

Feltesszük, hogy ezen két osztály nélkül a betegségmentes egyensúly mindig fennállna. Ha egy fertőző egyedet (IT -ből, vagy VT -ből) a betegségmentes egyensúlyban lévő populációba helyezünk, akkor a járvány kialakulásáról a (6) egyenlet betegség mentes egyensúlyban történő linearizációjával nyerhetünk információt. Így a következő egyenletekhez jutunk:

$$\begin{pmatrix} IT'(t) \\ VT'(t) \end{pmatrix} = (F - V) \begin{pmatrix} IT(t) \\ VT(t) \end{pmatrix}, \text{ ahol}$$

$$D\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \partial_{IT}(\beta S(IT + \rho VT) + \beta IU(IT + \rho VT)) & \partial_{VT}(\beta S(IT + \rho VT) + \beta IU(IT + \rho VT)) \\ \partial_{IT}(\beta V(IT + \rho VT) + \beta VU(IT + \rho VT)) & \partial_{VT}(\beta V(IT + \rho VT) + \beta VU(IT + \rho VT)) \end{pmatrix}, \tag{11}$$

$$D\mathcal{V} = \begin{pmatrix} \partial_{IT}(IT(\alpha + \mu + M)) & \partial_{VT}(IT(\alpha + \mu + M)) \\ \partial_{IT}((\mu + c) VT) & \partial_{VT}((\mu + c) VT) \end{pmatrix}$$

így a betegségmentes egyensúlyban kiértékelve:

$$F = D\mathcal{F}(E_1) = D\mathcal{F}(E_2) = \begin{pmatrix} \frac{\beta \Lambda (\mu - p \mu + \omega)}{\mu (\mu + \phi + \omega)} & \frac{\beta \Lambda \rho (\mu - p \mu + \omega)}{\mu (\mu + \phi + \omega)} \\ \frac{\beta \Lambda (p \mu + \phi)}{\mu (\mu + \phi + \omega)} & \frac{\beta \Lambda \rho (p \mu + \phi)}{\mu (\mu + \phi + \omega)} \end{pmatrix}, \quad (12)$$

$$V = D\mathcal{V}(E_1) = D\mathcal{V}(E_2) = \begin{pmatrix} M + \alpha + \mu & 0 \\ 0 & \mu + c \end{pmatrix}.$$

Érdekes, hogy $F(E_1) = F(E_2)$ és $V(E_1) = V(E_2)$, vagyis az NGM mindkét egyensúlyban ugyanaz, ennek magyarázata, hogy a toxikogén törzs ugyanúgy fertőzi a fogékonyakat mint a nem-toxikogén hordozókat.

A következő generációs mátrix tehát definíció szerint előáll, mint

$$NGM = F V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta \Lambda (\mu - p \mu + \omega)}{\mu (M + \alpha + \mu) (\mu + \phi + \omega)} & \frac{\beta \Lambda \rho (\mu - p \mu + \omega)}{\mu (\mu + c) (\mu + \phi + \omega)} \\ \frac{\beta \Lambda (p \mu + \phi)}{\mu (M + \alpha + \mu) (\mu + \phi + \omega)} & \frac{\beta \Lambda \rho (p \mu + \phi)}{\mu (\mu + c) (\mu + \phi + \omega)} \end{pmatrix}. \quad (13)$$

5.3. A reprodukciós számok kiszámítása

A reprodukciós szám definíció szerint az NGM mátrix spektrálsugara. Mint az SIR modell esetén, itt is különbséget teszünk a vakcinálás nélküli esetben és a vakcinálás mellett, kontroll alatt előálló járványterjedés között. Előbbi jellemzésére jelen esetben is az R_0 alap reprodukciós számot, utóbbi esetben az R_c kontroll reprodukciós számot használjuk.

Emlékeztetünk hogy a reprodukciós számok (R) fontos és egzakt jelentéssel bírnak a járvány terjedése szempontjából (2.4 pont). Ha ugyanis a paraméterek adott állása mellett $R < 1$, a járvány nem képes elterjedni a populációban, $R > 1$ esetben viszont igen.

Alap reprodukciós szám

Az alap reprodukciós számnak azt tekintjük, hogy vakcinálás nélküli esetben egy toxikogén fertőzött hány másodlagos toxikogént generál. A korábbiakhoz hasonlóan számítható. Ezt az értéket a későbbiekben felhasználjuk a parametrizálás során.

$$R_0 = \frac{\beta \Lambda}{\mu (M + \alpha + \mu)} \quad (14)$$

Kontroll reprodukciós szám

A (13) egyenletben bemutatott NGM spektrálsugaraként előáll:

$$R_c = \left(\beta \Lambda \left[\mu^2 (1 + p(-1 + \rho)) + (M + \alpha) \rho \phi + c (\mu - p \mu + \omega) + \mu (\rho (p (M + \alpha) + \phi) + \omega) \right] \right) / (\mu (c + \mu) (M + \alpha + \mu) (\mu + \phi + \omega)) \quad (15)$$

Ez alapján adott paraméterek esetén megállapítható, hogy egy ϕ , ψ vegyes vakcinálási stratégia sikeres lesz- e vagy sem.

Az alábbi tétel a toxoid típusú vakcinációs stratégiák (mind a gyermekkori, mind a folyamatos) esetén feltételt ad az oltás hasznosságára.

6. TÉTEL A toxoid oltás paradoxona

A környezeti paraméterek által megszabott feltételek mellett

ha $\rho < \frac{(c+\mu)}{(M+\alpha+\mu)}$, az oltás hatásos (mert R_C csökken az oltottság növelésével),

ha pedig $\rho > \frac{(c+\mu)}{(M+\alpha+\mu)}$ az oltás káros (mert R_C nő az oltottság növelésével).

BIZONYÍTÁS

A születés kori és folyamatos oltási stratégiát külön vizsgáljuk. Tekintsük a (15) egyenletet.

Születés kori vakcináció. Vegyük észre, hogy az R_C függvény p -ben lineáris. R_C csökkenő, ha p együtthatójakisebb nullánál, vagyis: $\mu^2(\rho - 1) - \mu c + (M + \alpha) \mu \rho < 0$. μ -vel egyszerűsítve és ρ -ra rendezve ez éppen a tétel első állítása. A második állítás a reláció megfordításával azonnal adódik.

Folyamatos vakcináció. Az R_C függvény ϕ -ben lineáris törtfüggvény. A kérdés, hogy $R_C(\phi)$ mikor csökkenő? Ehhez határozzuk meg a $\frac{d}{d\phi} R_C = \frac{\beta \wedge (c+\mu-(M+\alpha+\mu)\rho)((-1+p)\mu-\omega)}{\mu(c+\mu)(M+\alpha+\mu)(\mu+\phi+\omega)^2}$ deriváltat. A nevező minden esetben pozitív, a számláló pedig akkor negatív, ha $(c + \mu - (M + \alpha + \mu) \rho)((-1 + p) \mu - \omega) < 0$. A második $((-1 + p) \mu - \omega)$ tényező minden esetben negatív, az ezzel való osztás után a reláció megfordul, majd ρ -ra rendezéssel ismét a tétel állítását kapjuk.

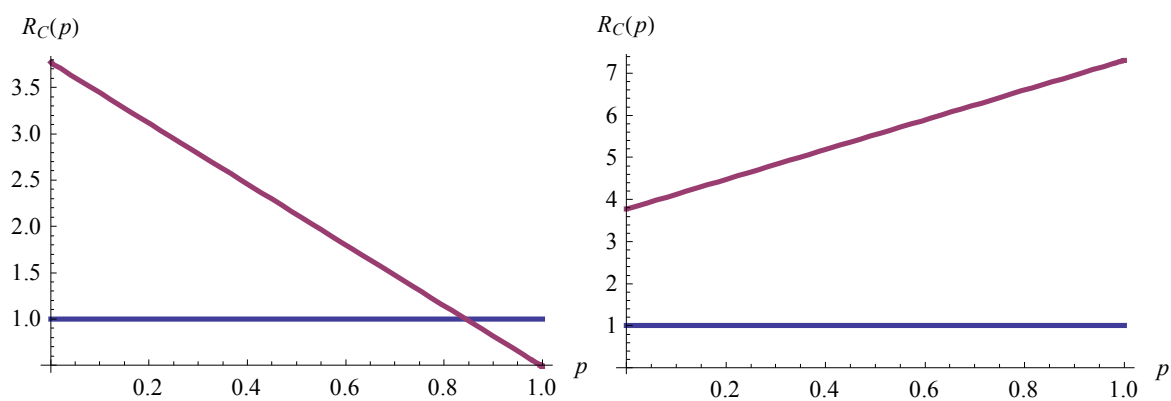
7. TÉTEL A nyájimmunitás feltétele

Nyájimmunitás pontosan akkor érhető el toxoid típusú védőoltással, ha $\rho < \frac{1}{R_0} \frac{(c+\mu)}{(M+\alpha+\mu)}$.

BIZONYÍTÁS

Tekintsük az $R_{C,h} = \lim_{p \rightarrow 1, \phi \rightarrow \infty} R_C = \frac{\beta \wedge}{\mu(M+\alpha+\mu)} \frac{(M+\alpha+\mu)}{(c+\mu)} \rho$ határértéket, ahol az első tényező R_0 . $R_{C,h} = R_0 \frac{(M+\alpha+\mu)}{(c+\mu)} \rho < 1 \iff \rho < \frac{1}{R_0} \frac{(c+\mu)}{(M+\alpha+\mu)}$.

A 8. ábra rögzített paraméter állás mellett mutatja a kontroll reprodukciós számot p függvényében két különböző ρ érték esetén. A bal oldali grafikonon jól látszik, hogy $\rho = 0.01$ -nél és kb 85%-os gyermekkori immunizáció fennállásakor $R_C < 1$, így az oltás hatásos. Ezzel szemben a jobb oldali ábrán látható módon, $\rho = 0.15$ esetén az oltással növekszik a reprodukciós szám, amely a $p \in [0, 1]$ intervallumon nem is csökken 1 alá, így az oltás kifejezetten hátrányos a járvány terjedése szempontjából.



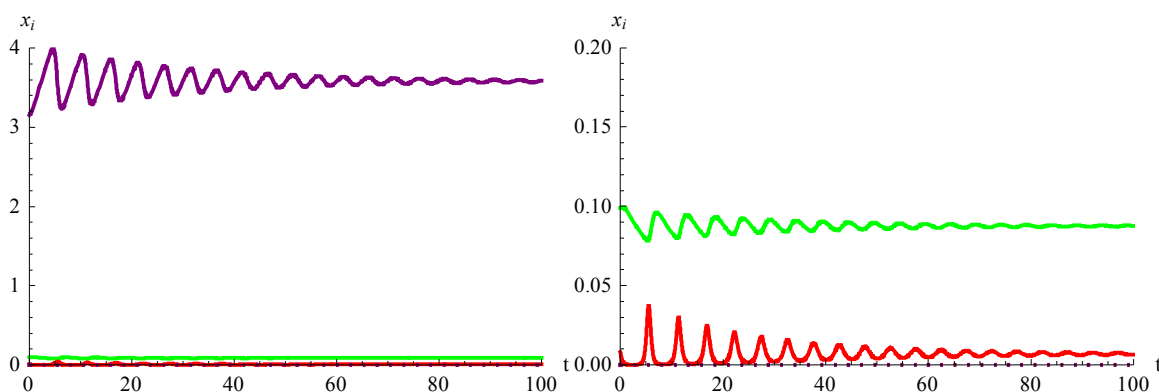
8. ábra

A toxoid oltási paradoxon szemléltetése

6. Parametrizálás és numerikus szimulációk

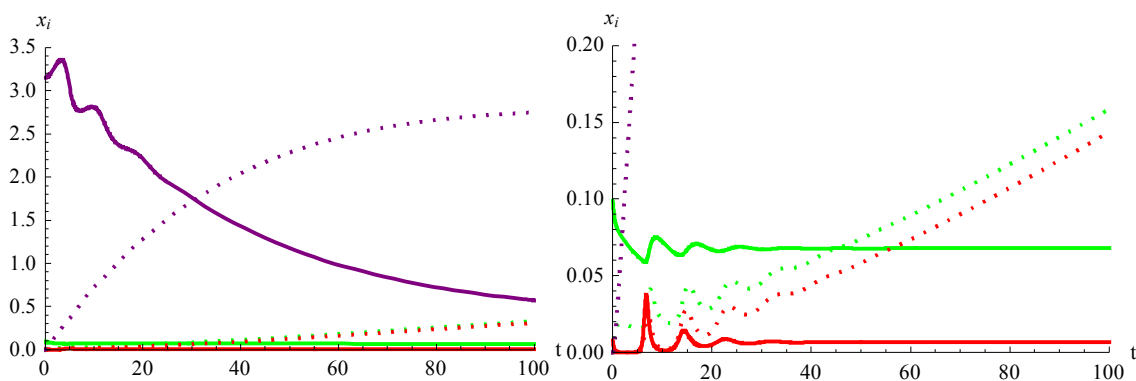
A romániai eset tényleges vizsgálata előtt bemutatjuk, hogy mennyire különböző módon viselkedő megoldásokat adhat eredményül a modell. A teljes lakosság és a betegségben érintettek száma között általában több nagyságrend különbség van, ezért az azonos időtartományon, azonos paraméterek mellett készült tartományon készült grafikonokat egymás mellett ábrázoljuk.

Oltásmentes körülmények között a megoldások egy adott érték körüli csillapodó oszcillációt mutatnak, amely (8. ábrán a piros görbére tekintve) nagyjából 5 éves periódusidejű járványkitöréseket vetít előre, majd a toxikogénnel fertőzöttek száma csillapodó oszcillációval konstans nem nulla egyedszámhoz tart aszimptotikusan.



9. ábra

A 10. ábra pedig megmutatja, hogyan változik a dinamika kismértékű vakcinálás mellet.



10. ábra

6.1. Románia mint esettanulmány

A múlt század közepén számos országban intenzív diftéria vakcinálási programok indultak. Romániában 1958-ban indult a kampány, és részletes szerológiai vizsgálatokat is végeztek az immunizáció nyomonkövetéséhez, amelyet Poppenheimer 1980-as cikke

alaposan kielemez. Ebben a fejezetben a modellünk segítségével reprodukáljuk a Romániában, az oltási program bevezetésekor megfigyelt dinamikát (lásd Poppenheimer 1980 és 11. ábra, bal oldal). Irodalmi adatok szerint diftéria esetén az alap reprodukciós szám értéke a vakcinálás előtti korszakban $4 < R_0 = \frac{\beta \bar{N}}{\mu + \alpha + M} < 6$ (Metcalf 2009). Románia népessége $\bar{N} \approx 18$ millió fő volt 1960-ban, a születéskor várható élettartamot 70 évnél vesszük, amiből $\mu = \frac{1}{70}$.

A fertőzési periódust 12 napnak tekintve $\mu + \alpha + M = 29$ (mivel ennek inverze a fertőzési periódus hossza években kifejezve). A megbetegedés miatt bekövetkező mortalitás nem vakcinált populációban 10 %, a gyógyulási ráta manapság a fejlett országokban közel 100 % -nak tekinthető. A modellben a mortalitást az $\frac{M}{\alpha + M}$ hányados fejezi ki, ebből az oltás bevezetése előtt $M \approx 3$ és $\alpha \approx 26$, és végül a vakcináció kampány után 0%-os mortalitás mellett (CDC) $M \approx 0$ és $\alpha \approx 26$ adódik.

A populáció változását leíró egyenlet (a betegség okozta halálozástól eltekintve) $N' = \Lambda - \mu N$. Állandó populációt feltételezve $0 = \Lambda - \mu \bar{N}$ alapján meghatározhatjuk az időegységenkénti születések számát, ami $\Lambda = \mu \bar{N} = 0.257$ (millió fő per év). Végül, az $R_0 = \frac{\beta \bar{N}}{\mu + \alpha + M} = 4$ becsléssel $\beta = 4(\mu + \alpha + M) / \bar{N} \approx 6.4$.

Az orvosi gyakorlat a diftéria ellen 10 éves gyakorisággal javasolja az emlékeztető oltás beadását, frissebb tanulmányok (Hasselhorn, 1998) kimutatták, hogy az oltottak egy része az utolsó oltástól számított 20 év elteltével is mutatott védettséget. 15 évet tekintve az immunitás elvesztésének rátája: $\omega = 1/15 \approx 0.066$. Mc Cartney Harvey szerint a teljesen aszimptomatikus hordozók (VT) 18 hétig is hordozhatják a baktériumot. Ez azt jelenti, hogy $c = 3$ rátával mennek vissza a VT osztálybeliek a V osztályba.

Hátra maradt a modell szempontjából legfontosabb paraméter, a nem toxikogén és toxikogén törzs fertőzési rátáinak hányadosát kifejező ρ paraméter becslése. Pappenheimer 1980 szerint a nem vakcinált családokban 10-szer gyakoribb a betegség előfordulása, mint a vakcináltak esetén. Ezek alapján: a (fertőzési ráta)·(betegségben töltött idő) szorzat alapján a két eset: $\frac{\beta}{10(\mu + \alpha + M)} = \frac{\rho \beta}{\mu + c}$. Az egyenletet ρ -ra rendezve és a fenti paramétereket behelyettesítve $\rho \approx 0.011$ adódik.

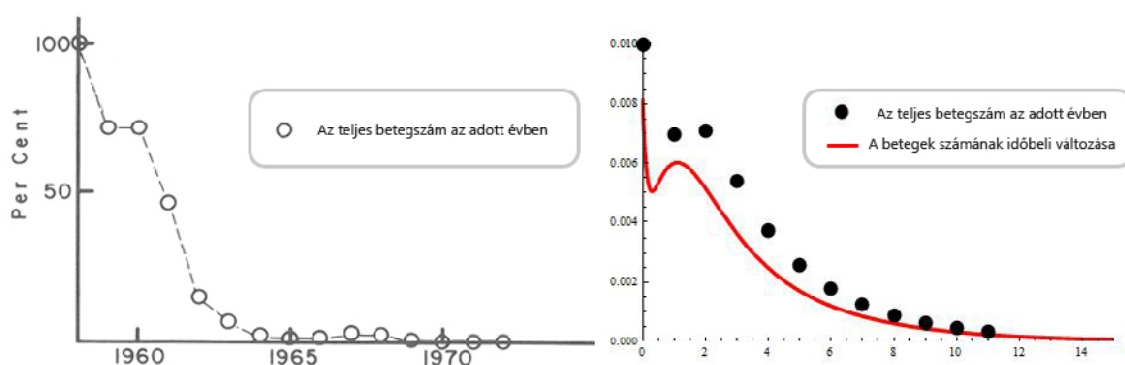
Ezeket a paramétereket behelyettesítve a 4. fejezet diftériamodelljébe (vakcinálás nélkül), az egyensúlyi helyzet numerikus megoldása $IT=0.0081$, vagyis 8100 fő. Az éves összes esetszámot úgy kapjuk, ha ezt a számot megszorozzuk $\alpha \approx 26$ -tal, vagyis a modell jóslata a diftéria paramétereivel évi 210 600 eset. Ugyanakkor, Poppenheimer 1980 szerint az immunizációs programot megelőzően Romániában 600 / 100 000 fő volt a diftéria morbiditás, ami évi 108 000 esetet jelent. Ez nagyságrendileg megfelelő egyezés. A felülbecslés egyik lehetséges oka, hogy az összes újszülöttet fogékonnak vettük, de a modellt nem akartuk tovább bonyolítani.

A vakcinálási program hatásának szimulálásához a vakcinálás nélküli modell egyensúlyi helyzetét tekintjük kezdeti értéknek a következő képpen: az S , IT , IU (nem immunis) osztályok egyensúlyi helyzetét a fent leírt módon meghatároztuk. Majd az egyes osztályok egyensúlyban kapott létszámának összegét kivonjuk a lakosság teljes számából, így megkapjuk a vakcinációs program előtt az immunisak számát, amely 80%-nak adódik, így felülbecsüli a valódi 60%-os arányt. (Pappenheimer, 1980). Majd feltesszük, hogy teljesül a következő arány: $S : IT : IU = V : VT : VU$, vagyis az immunisak ugyanolyan arányban oszlanak meg a lakosságban, mint a természetes immunitással nem rendelkezők.

A vakcinálási paraméterek kalibrálásával bevisszük a romániai vakcinálási kampányt 1959-től 1972-ig. Ebben az időszakban 32 millió dózist adtak be. A modern oltási menetrendekben a gyerekek akár 6 dózist is kaphatnak 10 éves korukig. Feltételezhető, hogy az újszülötteket mind vakcinálták ($\psi=1$), és mivel Pappenheimer 1980 szerint öt év alatt a populáció jelentős része immunis lett, két dózist feltételezve egy immunitáshoz, $\phi=0.4$ egy elfogadható értéknek tűnik, mert ez öt év átlagos várakozási időhöz tartozik.

6.2. Az eredmények értékelése

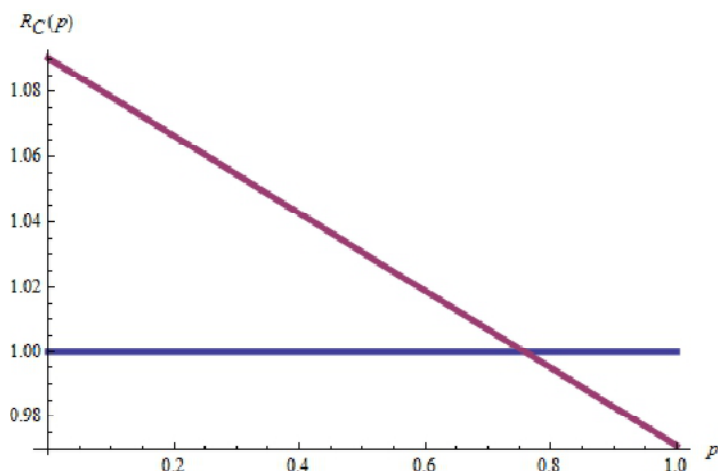
Az 11. ábrán összehasonlítottuk a fenti paraméterekkel készített szimulációnk eredményét a romániai adatsorral, és nagyon jó egyezést találtunk. A Pappenheimer 1980 - ból vett grafikonon (jobb oldal) az üres körökkel jelzett adatsor a diftéria morbiditás, ezt kell összehasonlítani a bal oldali grafikon fekete köreivel. A piros görbe a betegek számának alakulását mutatja az idő függvényében. A fekete körök az $IT(t)$ görbe integráljai a megfelelő egy éves intervallumokon a vakcinálás előtti esetszámra normálva. Érdeemes megfigyelni, hogy a modellünk még a 60 - as évek fordulóján tapasztalt platót is reprodukálni tudta.



11. ábra

A bal oldali képen a romániai diftéria adatsor (Pappenheimer 1980) látható: a karikák az éves esetszámot jelentik az oltás bevezetésének évében feljegyzet esetszámra normálva. A jobb oldali kép szimulációnk eredményét mutatja a fent számított paraméterekkel. A piros görbe az $IT(t)$ görbe, vagyis a toxikogénnel fertőzött, betegek száma az idő függvényében. Ennek az egy éves intervallumokra (0-1, 1-2, 2-3, ...) vett integrálja adja az éves esetszámokat, amelyeket a fekete körök szemléltetnek. Ezeket kell összevetni a karikákkal.

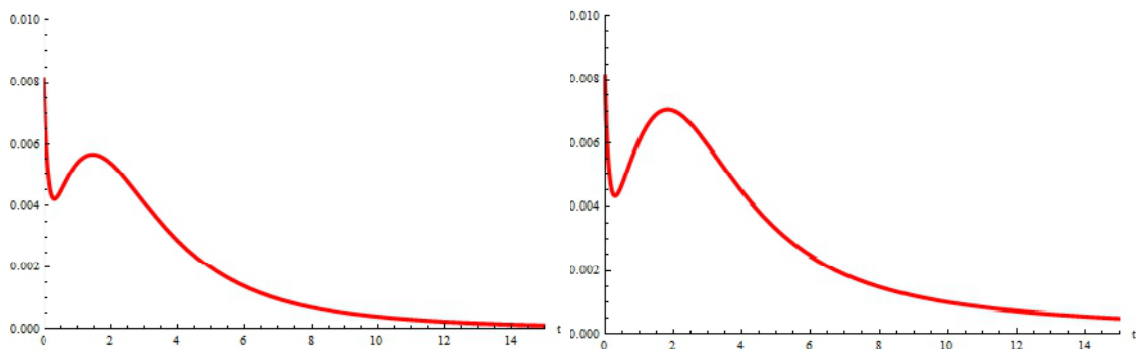
Tekintsük most (15) egyenlettel jelölt kontroll reprodukciós számot és a fenti paraméterek alkalmazásával előálló $R_C(p)$ függvényt (12. ábra). A grafikonról leolvasható, hogy az $R_C < 1$, ha $p > 75$ %-os gyermekkori immunizálást vezetünk be.



12. ábra

A kontroll reprodukciós szám értéke a romániai paraméterek esetén

A 13. ábrán látható két grafikon azt mutatja, hogy az *IT* fertőzött osztály létszáma hogyan változik a gyermekkori immunizáció csökkenésével.



13. ábra

Az *IT* osztály létszámának változása az idő függvényében

75%-os (bal) és 40%-os (jobb) gyermekkori immunizálás esetén.

A 100%-hoz tartozó grafikon a 11. ábra jobb oldalán látható.

Vizsgáljuk meg a 6. és 7. tétel fennállását a romániai esetben. A 6. tétel szerint az oltás hatásos, ha $\rho = 0.011 < \frac{c+\mu}{M+\alpha+\mu} = \frac{3+1/70}{0+26+1/70} = 0.111587$. Ez valóban teljesül, tehát az oltás hatásos, mert az R_C reprodukciós szám csökken az oltottság növelésével. A 7. tétel alapján a nyájimmunitás fennáll, hiszen $\rho = 0.011 < \frac{c+\mu}{R_0(M+\alpha+\mu)} = 0.028$ (az $R_0 = 6$ -ra vonatkozó felső becslés esetén is) szintén teljesül.

Ezzel tehát igazoltuk a nyájimmunitás létrejöttét a diftéria betegség esetén egy konkrét példán. A 6. és 7. tételek egyszerűségük ellenére nagy jelentőséggel bírhatnak a járványtan szempontjából, mert segítségükkel a fennálló (környezeti és egészségügyi) paraméterek esetén megjósolható, hogy az esetlegesen bevezetett védőoltás elősegíti-e a betegséggel való küzdelmet, vagy éppen ellenkezőleg a betegek számának növekedését eredményezi.

7. Összegzés, további kérdések

Az 1. fejezetben áttekintettük a szükséges biológiai ismereteket, megismertük a diftéria baktérium életfolyamatait és kapcsolatát a toxintermelésért felelős fágvírussal. Áttekintettük a betegség jellegzetességeit, a vakcináció következtében kialakuló immunitás biológiai hatásait és felvetettük a toxoid típusú oltások jellegzetességei és a nyájimmunitás között húzódó ellentmondást, amelynek a megválaszolására a dolgozat kísérletet tesz.

A 2. fejezetben bemutattuk a kompartment epidemiológiai modellek előállításának matematikai alapjait, megismertedtünk a reprodukciós szám fogalmával és egzakt módon definiáltuk a korábban csak szemléletesen bemutatott nyájimmunitást globális stabilitási tételek segítségével.

Mindezek után az 1. fejezetben megismert biológiai korlátok alapján a 2. fejezetben megismert matematikai eszközök segítségével felállítottunk egy modellt a Pappenheimer 1980-as könyvfejezetében megemlített romániai esettanulmány megmagyarázásához. Első lépésben a 3. fejezetben tisztáztuk, hogy egyetlen ember esetén a toxintermelő és a toxint nem termelő baktériumoknak milyen egyensúlya lehet. Erre azért volt szükség, mert ezen rendszer dinamikája és az egyensúlyi helyzetek stabilitási tulajdonsága indokolja a populáció szintű modellünkben az osztályok közötti váltásokat.

A 4. fejezet populációs modelljéhez az egyed szintű modell legszigorúbb esetét választottuk, amelyben a toxikogén mindig kiszorítja a toxint nem termelő törzset. Ez alapján tettük fel lehetségesnek az $IU \rightarrow IT$ és a $VU \rightarrow VT$ osztályváltásokat, de elvetettük a fordított irányú átmeneteket, majd ezek alapján konstruáltuk meg a differenciálegyenleteket.

Az 5. fejezetben meghatároztuk a diftériára jellemző alap (vakcinálás nélküli eset) és kontroll (oltás mellett fellépő) reprodukciós számokat. Megmutattuk, hogy megfelelő vakcinálási stratégiával a kontroll reprodukciós szám egy alá csökkenthető és a betegségmentes egyensúly stabil lesz, azaz a betegség nem tud elterjedni. Végül egzakt összefüggést adtunk a kontroll alatti vakcináció hatásosságára és a nyájimmunitás kialakulásának feltételére.

Végül a 6. fejezetben Pappenheimer cikke alapján következtettünk a modell lehetséges paramétereire és megmutattuk, hogy a modell a valós paraméterek segítségével alkalmas arra, hogy az irodalomban fellelhető paraméter értékek alapján reprodukálja a romániai esetet. Egyúttal az előző fejezetben felállított tételünk segítségével megmutattuk, hogy bár a toxoid típusú oltás valóban nem véd a baktériumtól, mégis kialakíthat nyájimmunitást a két törzs közötti kompetíció révén.

A modell egyrészt eléggé komplex, amint azt a változatos kvalitatív viselkedéseket bemutató numerikus szimulációk is igazolják. Másrészt, mint minden modell, erősen leegyszerűsített, hiszen nincsen információnk a λ fágfertőzés rátájáról és forrásáról, ezért a kon-

verzió folyamatát baktériumok közötti közvetlen fertőzéssel modelleztük. Másrészt az immunitás kialakulásának és eltűnésének pontos folyamatától is eltekintettünk. A modell nagyon jól szimulálta a romániai járványgörbét, más tulajdonságokat viszont nem tudott megragadni (például a toxikogén és nem toxikogén törzsek arányának megváltozását a vakcinálási program ideje alatt). Tekintve a modell matematikai érdekességét és gyakorlati jelentőségének, a jövőben további kutatásokat tervezünk.

8. Irodalomjegyzék

CDC Diphtheria website: <http://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.htm>

CDC Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases textbook

Dénes A, Röst G, Global stability for SIR and SIRS models with nonlinear incidence and removal terms via Dulac-functions, submitted to Discrete and Continuous Dynamical Systems B, 2014

Korobeinikov A, Lyapunov functions and global stability for SIR and SIRS epidemiological models with non-linear transmission, Bull. Math. Biol., 30 (2006), 615-626

Metcalf C, Bjørnstad O, Grenfell B and Andreasen V, Seasonality and comparative dynamics of six childhood infections in pre-vaccination Copenhagen, Proc. R. Soc. B 2009 vol. 276 no. 1676, 4111-4118

McCartney J, Harvey W, Some Observations on Diphtheria Carriers. Journal of the Royal Society of Medicine, 21(5), 845-858.

Pappenheimer A, Diphtheria: studies on the biology of an infectious disease, The Harvey Lectures, Series 76, 1980

Szimjanovszki I, Karsai J, Rácz É, On the asymptotic behavior of spatially implicit models of competition of two species with overcolonization, Dynamic Systems and Applications 23 (2014) 677-690

van den Driessche P, Watmough J, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. Mathematical biosciences, 180(1), 29-48, 2002

Hans-Martin Hasselhorn, Matthias Nübling, Friedrich W. Tiller and Friedrich Hofmann, Factors influencing immunity against diphtheria in adults. Vaccine, Vol. 16, No. 1, pp. 70–75, 1998

9. 1. számú függelék

Témavezetőmtől azt a feladatot kaptam, hogy tárjam fel a jelenség háttérében működő matematikai törvényszerűségeket. A munkát önállóan végeztem témavezetőm szakmai irányítása alatt a rendelkezésemre álló (és az irodalomjegyzékben feltüntetett) tudományos folyóiratokra és tankönyvekre támaszkodva.

A dolgozat jelentőségéről

Jelen dolgozat segítségével egy, az epidemiológiai gyakorlatban kész tényként kezelt jelenségre adtunk egzakt leírást. Bár hosszú idők óta nyilvánvalónak számított, hogy még a toxoid vakcináció hatására is kialakulhat nyájimmunitás, a jelenség magyarázatához eddig csak kvalitatív, biológiai jellegű magyarázatok álltak rendelkezésre. Tudjuk, hogy a szemlélet és az intuición gyakran segítségünkre van, a matematikai formalizmus által generált precizitást és egzaktságot azonban soha sem helyettesíti.

Most matematikai módszerek segítségével sikerült belátnunk, hogy az eddig csak “munkahipotézisnek” nevezhető nyájimmunitás megjelenhet a populációban toxoid típusú immunizáció esetén. Arra való tekintettel, hogy a járvány terjedésére jellemző kontroll reprodukciós szám “különös módon” viselkedik (ahogy azt az 5.3. fejezetben részletesen bemutattuk) bizonyos körülmények között (akár egy esetleges járvány kapujában) hasznos lehet ezen tények ismerete, mert egyrészt időt, másrészt erőforrást takaríthatunk meg az ebből nyert információval és így az oltási protokoll optimalizációjával.

10. 2. számú függelék

A dolgozat korábbi szakdolgozatommal semmilyen egyezést nem mutat még a témaválasztásában sem, a szakdolgozatomat pedig más témában tervezem megírni.