

Theoretische Analyse eines Kompartimentmodells einer mückenübertragenen Krankheit mit mehreren Vogelarten

Christian Appel¹, Kurt Chudej^{2,3*}

¹Mathematisches Institut, Universität Bayreuth, 95440 Bayreuth, Germany

²Lehrstuhl für Wissenschaftliches Rechnen, Universität Bayreuth, 95440 Bayreuth, Germany

³Forschungszentrum für Modellierung und Simulation (MODUS), Universität Bayreuth, 95440 Bayreuth, Germany; *kurt.chudej@uni-bayreuth.de

Abstract. Wir untersuchen ein Kompartimentmodell einer mückenübertragenen Krankheit mit Kreuzinfektionen. Das Modell enthält verschiedene Vogelarten und eine Mückenart. Es wird gezeigt, dass es für $\mathcal{R}_0 > 1$ neben dem eindeutigen krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt nur genau einen weiteren endemischen Gleichgewichtspunkt gibt. Zusätzlich werden Lyapunov-Funktionen für beide Equilibria unter Verwendung der Basisreproduktionszahl und deren gültige Bereiche vorgestellt.

Einleitung

Für vektorübertragene Krankheiten, wie dem West-Nil-, Usutu-, Dengue-, Chikungunya-Virus und vielen Weiteren, welche grundsätzlich in tropischen und subtropischen Arealen auftreten, besteht aufgrund des Klimawandels eine Tendenz und immanente Gefahr, dass diese innerhalb von Europa ausbrechen und katastrophale Epidemien auslösen können [1, 2, 3]. Die Infektion von gesunden Individuen ist hierbei hauptsächlich von der Anzahl infizierter Individuen einer anderen Spezies abhängig. Es spielen abhängig von der Krankheit Insekten (Vektoren) wie Moskitos, Zecken oder Flöhe eine fundamentale Rolle in der Infektionsübertragung und Verbreitung [4].

In diesem Paper wird aus diesem Grund ein generelles Kompartimentmodell einer vektorübertragenen Krankheit vorgestellt, welches, neben einer Vektorspezies, mehrere weitere Empfängerarten enthält. Der Übersicht halber werden hier stets Mücken den Vektor spielen und beliebig viele verschiedene Vogelarten die Infektionsträger, was ein mögliches Szenario der Verbreitung des Usutu- oder West-Nil-Virus beispielsweise sein könnte.

Für die zwei erwähnten Viren würde das konkret bedeuten, dass die Infektionsrate von Vögeln abhängig von der Anzahl an infizierten Mücken und die Infektionsrate der Mücken abhängig von der Anzahl der infizierten Vögeln ist. Die Möglichkeit der Unterscheidung von verschiedenen Vogelarten ist wichtig, weil einerseits verschiedene Spezies unterschiedlich anfällig sein können und auch unterschiedlich zur Verbreitung beitragen können. Eine sinnvolle Aufteilung innerhalb einer Anwendung wäre beispielsweise in anfällige heimische Vögel und stark verbreitende Zugvögel.

1 Modell

Jede einzelne Vogelart besteht im Wesentlichen aus einem klassischen SEIR-Modell [5], bei dem die Infektionsrate jedoch aus einem der jeweiligen Vogelart zugeordneten Infektionsparameter und der Anzahl der infizierten Mücken besteht.

Bei den Mücken wird dahingegen eine Aufteilung in Larven und erwachsene Mücken vorgenommen. Hierbei werden die erwachsenen Mücken ebenfalls durch ein angepasstes SEIR-Modell dargestellt, bei dem das R -Kompartiment weggelassen wird, weil diese aufgrund ihrer kurzen Lebensdauer bis an ihr Lebensende als infiziert angenommen werden können. Als Infektionsrate haben die Mücken eine Linearkombination der infizierten Kompartimente der Vögel. Daraus ergibt sich ein System von Differentialgleichungen mit nicht-negativen Anfangswerten und positiven Parametern. Die Kompartimente E_k, I_k, E_v, I_v sind die infizierten Kompartimente, die Kompartimente I_k, I_v sind die infizierenden Kompartimente.

Anfangswertproblem (AWP):

 Für $k \in \{1, \dots, n\}$:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_k &= \Lambda_k - (\beta_k I_v + \mu_k) S_k && \text{mit } S_k(0) = S_{k_0} \\
 \dot{E}_k &= \beta_k I_v S_k - (\gamma_k + \mu_k) E_k && \text{mit } I_k(0) = I_{k_0} \\
 \dot{I}_k &= \gamma_k E_k - (\eta_k + \mu_k) I_k && \text{mit } E_k(0) = E_{k_0} \\
 \dot{R}_k &= \eta_k I_k - \mu_k R_k && \text{mit } R_k(0) = R_{k_0} \\
 \dot{L} &= \Lambda_L - (b_M + \mu_L) L && \text{mit } L(0) = L_0 \\
 \dot{S}_v &= b_M L - \left(\sum_{k=1}^n c_k I_k + \mu_v \right) S_v && \text{mit } S_v(0) = S_{v_0} \\
 \dot{E}_v &= \sum_{k=1}^n c_k I_k S_v - (\gamma_v + \mu_v) E_v && \text{mit } E_v(0) = E_{v_0} \\
 \dot{I}_v &= \gamma_v E_v - \mu_v I_v && \text{mit } I_v(0) = I_{v_0}
 \end{aligned}$$

Schnelle Berechnungen liefern, dass Lösungen des AWP's stets nichtnegativ bleiben (die Menge $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ ist positiv invariant) [6, Kapitel 4], beschränkt sind (Betrachtung der Gesamtbevölkerung) und für alle Zeiten $t \geq 0$ existieren [7, Kapitel 4].

Zusätzlich kann die Basisreproduktionszahl \mathcal{R}_0 nach [8, 9] berechnet werden. Hierbei wird die Formel

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{\beta_i c_i \gamma_i S_{i,DFE} \gamma_v S_{v,DFE}}{(\gamma_i + \mu_i)(\eta_i + \mu_i)(\gamma_v + \mu_v)(\mu_v)}}$$

erhalten, wobei mit dem tiefgestellten „DFE“ die Werte der jeweiligen Kompartimente im eindeutigen krankheitsfreien Gleichgewicht (DFE) gemeint sind, welches in Kapitel 2.1 weiter erläutert wird.

2 Gleichgewichtspunkte

Durch Nullsetzen der rechten Seite des Differentialgleichungssystems aus dem ersten Kapitel werden die Gleichungen

$$\begin{aligned}
 0 &= \Lambda_k - (\beta_k I_v^* + \mu_k) S_k^* && (1) \\
 0 &= \beta_k I_v^* S_k^* - (\gamma_k + \mu_k) E_k^* && (2) \\
 0 &= \gamma_k E_k^* - (\eta_k + \mu_k) I_k^* && (3) \\
 0 &= \eta_k I_k^* - \mu_k R_k^* && (4) \\
 0 &= \Lambda_L - (b_M + \mu_L) L^* && (5) \\
 0 &= b_M L^* - \left(\sum_{k=1}^n c_k I_k^* + \mu_v \right) S_v^* && (6) \\
 0 &= \sum_{k=1}^n c_k I_k^* S_v^* - (\gamma_v + \mu_v) E_v^* && (7) \\
 0 &= \gamma_v E_v^* - \mu_v I_v^* && (8)
 \end{aligned}$$

erhalten. Gleichgewichtspunkte müssen diese Gleichungen alle erfüllen.

Aus (1), (5) und (6) ergibt sich für ein beliebiges Gleichgewicht \hat{z} schnell:

$$\begin{aligned}
 \hat{S}_k &= \frac{\Lambda_k}{\beta_k \hat{I}_v + \mu_k} \quad \forall k \in \{1, \dots, n\}, \\
 \hat{L} &= \frac{\Lambda_L}{b_M + \mu_L}, \\
 \hat{S}_v &= \frac{b_M \hat{L}}{\sum_{k=1}^n c_k \hat{I}_k + \mu_v}.
 \end{aligned} \tag{9}$$

Wegen der Positivität der Parameter, der Betrachtung von Lösungen des Anfangswertproblems nur in der positiv invarianten Menge $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ und der Beschränktheit von Lösungen sind die Kompartimente \hat{S}_k, \hat{L} und \hat{S}_v nach (9) echt positiv. Alle übrigen Kompartimente von Gleichgewichtspunkten in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ sind nichtnegativ. Das folgende Lemma liefert eine nützliche Folgerung für Gleichgewichtspunkte.

Lemma (Appel 2024):

Für ein beliebiges Gleichgewicht \hat{z} des betrachteten Kompartimentmodells in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ gilt:

$$\begin{aligned}
 (\exists l \in \{1, \dots, n\} : \hat{I}_l > 0 \vee \hat{E}_l > 0) \vee \hat{E}_v > 0 \vee \hat{I}_v > 0 \\
 \Downarrow \\
 \forall m \in \{1, \dots, n\} : (\hat{I}_m > 0 \wedge \hat{E}_m > 0) \wedge \hat{E}_v > 0 \wedge \hat{I}_v > 0
 \end{aligned}$$

Beweis:

Aus (2), (3) und (8) erhält man

$$\begin{aligned}
 \hat{I}_k &\stackrel{(3)}{=} \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} \hat{E}_k \stackrel{(2)}{=} \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} \frac{\beta_k \hat{S}_k}{\gamma_k + \mu_k} \hat{I}_v \stackrel{(8)}{=} \\
 &\stackrel{(8)}{=} \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} \frac{\beta_k \hat{S}_k}{\gamma_k + \mu_k} \frac{\gamma_v}{\mu_v} \hat{E}_v
 \end{aligned} \tag{10}$$

für ein beliebiges $k \in \{1, \dots, n\}$.

Da $0 < \hat{S}_k < \infty$ für alle $k \in \{1, \dots, n\}$ ist, ergibt sich mit (10) eine Kopplung zwischen allen infizierten Kompartimenten im Gleichgewicht. Nachdem dieser Zusammenhang für beliebige $k \in \{1, \dots, n\}$ gilt, folgt die obige Implikation. \square

Das Lemma hält fest, dass sobald in einem Gleichgewicht \hat{z} in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ ein beliebiges infiziertes Kompartiment positiv ist, müssen alle anderen infizierten Kompartimente ebenfalls positiv sein.

2.1 Krankheitsfreier Gleichgewichtspunkt

Definition 1:

Als krankheitsfreien Gleichgewichtspunkt (DFE) bezeichnet man einen Gleichgewichtspunkt, in dem die infizierten Kompartimente null sind. Also Lösungen z_{DFE} von (1)–(8), für welche $E_{k,DFE} = I_{k,DFE} = E_{v,DFE} = I_{v,DFE} = 0 \forall k$ gilt.

Satz 1:

Im betrachteten Kompartimentmodell existiert genau ein krankheitsfreier Gleichgewichtspunkt im $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$.

Beweis:

Die eindeutigen Werte der weiteren Kompartimente im krankheitsfreien Gleichgewicht können mit (4) und (9) sehr schnell bestimmt werden (reguläres lin. Gleichungssystem). \square

Satz 2 (Appel 2024):

Für $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ist der (eindeutige) DFE der einzige Gleichgewichtspunkt in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ für das betrachtete Kompartimentmodell.

Beweis:

Angenommen es gibt ein weiteres Gleichgewicht \hat{z} in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$, welches nicht der DFE ist. Wegen der Eindeutigkeit des DFEs und dem Lemma kann angenommen werden, dass $\hat{I}_v > 0$ und $\hat{I}_m > 0 \forall m \in \{1, \dots, n\}$ für das zusätzliche Gleichgewicht gelten muss. Nun wird mit (7) und (8) der Zusammenhang

$$\hat{I}_v \stackrel{(8)}{=} \frac{\gamma_v}{\mu_v} \hat{E}_v \stackrel{(7)}{=} \frac{\gamma_v}{\mu_v} \frac{\sum_{k=1}^n c_k \hat{I}_k \hat{S}_v}{\gamma_v + \mu_v}$$

zeigt und dieser in die Teilgleichung von (2) und (3) aus (10) eingesetzt, was

$$\hat{I}_k = \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} \frac{\beta_k \hat{S}_k}{\gamma_k + \mu_k} \frac{\gamma_v}{\mu_v} \frac{\sum_{l=1}^n c_l \hat{I}_l \hat{S}_v}{\gamma_v + \mu_v}.$$

ergibt. Zusammengefasst wurden also mithilfe von (1)–(8) zwei unabhängige Gleichungen hergeleitet, die einen Zusammenhang zwischen \hat{I}_k und \hat{I}_v herstellen, und zu dem eben erhaltenen Ausdruck zusammengesetzt. Dieser wird nun über alle $k \in \{1, \dots, n\}$ mit dem jeweils zugehörigen Koeffizienten c_k aufsummiert, was

$$\sum_{k=1}^n c_k \hat{I}_k = \sum_{k=1}^n c_k \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} \frac{\beta_k \hat{S}_k}{\gamma_k + \mu_k} \frac{\gamma_v}{\mu_v} \frac{\sum_{l=1}^n c_l \hat{I}_l \hat{S}_v}{\gamma_v + \mu_v}$$

$$= \left(\sum_{k=1}^n \frac{\beta_k c_k \gamma_k \gamma_v \hat{S}_k \hat{S}_v}{(\gamma_k + \mu_k)(\eta_k + \mu_k)(\gamma_v + \mu_v) \mu_v} \right) \sum_{k=1}^n c_k \hat{I}_k$$

ergibt. Es muss also

$$\left(\sum_{k=1}^n \frac{\beta_k c_k \gamma_k \gamma_v \hat{S}_k \hat{S}_v}{(\gamma_k + \mu_k)(\eta_k + \mu_k)(\gamma_v + \mu_v) \mu_v} \right) = 1 \quad (11)$$

für das Gleichgewicht \hat{z} gelten.

Dies entspricht nahezu dem Quadrat der Basisreproduktionszahl \mathcal{R}_0 . Die einzige Abweichung ist die Nutzung der nicht krankheitsfreien Gleichgewichtspunkte aus (9) und nicht des DFEs, wofür die nächsten zwei Gleichungen

$$\begin{aligned} S_{k,DFE} &= \frac{\Lambda_k}{\mu_k} = \frac{\beta_k \hat{I}_v + \mu_k}{\mu_k} \hat{S}_k \\ S_{v,DFE} &= \frac{b_M \Lambda_I}{(b_M + \mu_L) \mu_v} = \frac{\sum_{k=1}^n c_k \hat{I}_k + \mu_v}{\mu_v} \hat{S}_v \end{aligned} \quad (12)$$

nun einen Zusammenhang liefern.

Abschließend werden die beiden Gleichungen (12) umgestellt und in (11) eingesetzt, womit dann mit Abschätzungen ein Widerspruch erlangt wird:

$$\begin{aligned} 1 &= \underbrace{\left(\sum_{k=1}^n \frac{\beta_k c_k \gamma_k \gamma_v S_{v,DFE} S_{k,DFE}}{(\gamma_k + \mu_k)(\eta_k + \mu_k)(\gamma_v + \mu_v) \mu_v} \frac{\mu_k}{\beta_k \hat{I}_v + \mu_k} \right)}_{< \mathcal{R}_0 \leq 1} \cdot \underbrace{\frac{\mu_v}{\sum_{k=1}^n c_k \hat{I}_k + \mu_v}}_{< 1} < 1. \end{aligned}$$

2.2 Endemischer Gleichgewichtspunkt

Definition 2:

Ein vom DFE verschiedener Gleichgewichtspunkt wird in diesem Kompartimentmodell endemischer Gleichgewichtspunkt (EE) genannt.

In einem endemischen Gleichgewichtspunkt ist also mindestens ein infiziertes Kompartiment nicht null. Interessante endemische Gleichgewichtspunkte liegen in der positiv invarianten Menge $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$.

Frage:

Wieviele endemische Gleichgewichtspunkte existieren in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ abhängig von \mathcal{R}_0 ?

Satz 3 (Appel 2024):

Falls $\mathcal{R}_0 > 1$ gilt, existiert für das Modell nur genau ein endemisches Equilibrium (EE) in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$.

Beweis:

Falls ein beliebiges endemisches Gleichgewicht z^* in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ existiert, müssen für dieses die Gleichungen (1)–(8) erfüllt sein. Für den Beweis wird zunächst eine nur von I_v^* abhängige Gleichung konstruiert. Wegen dem Lemma, kann angenommen werden, dass alle infizierten Kompartimente im Gleichgewicht echt positiv sein müssen. Mit den Gleichungen (1)–(8) werden die zwei Gleichungen

$$I_k^* \stackrel{(3)}{=} \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} E_k^* \stackrel{(2)}{=} \frac{\gamma_k}{\eta_k + \mu_k} \frac{\beta_k I_v^* S_k^*}{\gamma_k + \mu_k} \stackrel{(9)}{=} \stackrel{(9)}{=} \frac{\gamma_k \Lambda_k}{(\eta_k + \mu_k)(\gamma_k + \mu_k)(1 + \frac{\mu_k}{\beta_k I_v^*})} \quad (13)$$

$$I_v^* \stackrel{(8)}{=} \frac{\gamma_v}{\mu_v} E_v^* \stackrel{(7)}{=} \frac{\gamma_v}{\mu_v} \frac{\sum_{k=1}^n c_k I_k^* S_v^*}{\gamma_v + \mu_v} \stackrel{(9)}{=} \stackrel{(9)}{=} \frac{\gamma_v b_M \Lambda_L}{\mu_v (\gamma_v + \mu_v) (b_M + \mu_L)} \frac{1}{(1 + \frac{\mu_v}{\sum_{k=1}^n c_k I_k^*})} \quad (14)$$

hergeleitet, welche jeweils für ein beliebiges $k \in \{1, \dots, n\}$ den Wert I_k^* und I_v^* in Abhängigkeit zueinander setzen.

Durch Einfügen von (13) in (14) erhält man eine Gleichung, welche rein von I_v^* abhängig ist. Zuvor werden noch, der Übersichtlichkeit halber, Parameter in

$$a_k := \frac{\gamma_k \Lambda_k}{(\eta_k + \mu_k)(\gamma_k + \mu_k)}$$

$$b := \frac{\gamma_v b_M \Lambda_L}{\mu_v (\gamma_v + \mu_v) (b_M + \mu_L)}$$

zusammengefasst:

$$I_v^* \stackrel{(14)}{=} b \frac{1}{(1 + \frac{\mu_v}{\sum_{k=1}^n c_k I_k^*})} \stackrel{(13)}{=} b \frac{1}{(1 + \frac{\mu_v}{\sum_{k=1}^n c_k a_k \frac{1}{(1 + \frac{\mu_k}{\beta_k I_v^*})}})} \iff$$

$$\mu_v = \underbrace{\sum_{k=1}^n c_k a_k \frac{b - I_v^*}{(I_v^* + \frac{\mu_k}{\beta_k})}}_{=: h(I_v^*)}. \quad (15)$$

Sei die Funktion $h : (lb, \infty) \rightarrow \mathbb{R}, u \mapsto h(u) =$

$\sum_{k=1}^n c_k a_k \frac{b-u}{(u + \frac{\mu_k}{\beta_k})}$ mit $lb = -\min(\frac{\mu_1}{\beta_1}, \dots, \frac{\mu_n}{\beta_n}) < 0$ definiert und wegen (15) ist jeder gültige Wert für $I_v^* > 0$ im Urbild von μ_v unter h . Nachdem die Funktion h für $u \in (lb, \infty)$ und damit für alle $u > 0$ definiert und stetig differenzierbar ist, kann die Ableitung

$$\frac{\partial}{\partial u} h(u) = - \sum_{k=1}^n c_k a_k \frac{\frac{\mu_k}{\beta_k} + b}{(u + \frac{\mu_k}{\beta_k})^2}$$

in diesem Bereich berechnet werden und es folgt sofort, dass sie für alle $u > 0$ negativ ist. Daher ist das Urbild von $\mu_v \in (0, \infty)$ höchstens einelementig, weshalb es maximal nur einen möglichen Wert für I_v^* gibt. Es gibt sogar exakt ein Urbild für μ_v unter h , weil

$$h(0) = \sum_{k=1}^n c_k a_k \frac{b-0}{(0 + \frac{\mu_k}{\beta_k})} = \sum_{k=1}^n c_k a_k \frac{b \beta_k}{\mu_k} \stackrel{(12)}{=} = \sum_{k=1}^n \frac{c_k \beta_k \gamma_v \gamma_k S_{v,DFE} S_{k,DFE}}{(\eta_k + \mu_k)(\gamma_k + \mu_k)(\gamma_v + \mu_v)} = \mathcal{R}_0^2 \mu_v > \mu_v$$

gilt.

Damit existiert eine eindeutige Wahl von I_v^* für den endemischen Gleichgewichtspunkt. Aus der Gleichung (13) folgt sofort das Gleiche für I_k^* für beliebige $k \in \{1, \dots, n\}$. Mit den Gleichungen (1),(2),(4),(6) und (7) folgen, dass alle weiteren Kompartimente ebenfalls eindeutig gewählt werden müssen, was den Beweis vervollständigt. \square

Satz 3a:

Für $\mathcal{R}_0 > 1$ liegt der (eindeutige) endemische Gleichgewichtspunkt (EE) aus $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ sogar in $\mathbb{R}_{> 0}^{4(n+1)}$.

Beweis:

Mit der eindeutigen Lösung für den EE in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$ und dem Lemma und den Gleichungen (1)–(8). \square

Eine geschlossene Darstellung der Komponenten des EE in Abhängigkeit der Parameter ist leider nicht für eine allgemeine Anzahl n der Vogelarten möglich. Gleichung (15) kann zu einem Nullstellenproblem eines Polynoms vom Grad $n+1$ umgeformt werden. Eine (eindeutige) numerische Lösung des Polynoms in I_v^* oder auch von (15), jeweils zusammen mit $I_v^* > 0$, ist möglich.

3 Stabilität

Also existiert für $\mathcal{R}_0 \leq 1$ nur der DFE in $\mathbb{R}_{\geq 0}^{4(n+1)}$, welcher dann für $\mathcal{R}_0 < 1$ auch lokal asymptotisch stabil ist. Für $\mathcal{R}_0 > 1$ gibt es zusätzlich den EE in $\mathbb{R}_{> 0}^{4(n+1)}$.

3.1 Krankheitsfreier Gleichgewichtspunkt

Von Z. Shuai und P. van den Driessche wurde in [10] eine Möglichkeit gezeigt, um eine Lyapunov-Funktion [6, Kapitel 5.5] auf einer positiv invarianten Menge Γ zu konstruieren. Hierbei wurde die Lyapunov-Funktion $Q(x) = \omega^T V^{-1}x$ hergenommen, wobei ω der Linkseigenvektor der Matrix $V^{-1}F$ zum Eigenwert \mathcal{R}_0 ist und die Matrizen F und V aus der Berechnung der Basisreproduktionszahl (z.B. in [9]) hergenommen wurden. Hierbei beschreibt x den Vektor der infizierten Kompartimente. Die Idee ist also zu zeigen, dass alle infizierten Kompartimente gegen Null gehen. Die in [10] gezeigte Variante zum Beweis der globalen asymptotischen Stabilität funktioniert jedoch nicht, weil die Matrix $V^{-1}F$ nicht irreduzibel ist und deshalb nur $\omega \geq 0$ (statt $\omega > 0$) gilt. Der nächste Satz demonstriert die Konstruktion einer strikten Lyapunov-Funktion für $\mathcal{R}_0 < 1$ auf Basis einer Erweiterung des Verfahrens aus [10].

Satz 4 (Appel 2024):

Sei $\mathcal{R}_0 < 1$. Es wird nun der Linkseigenvektor $\omega^T = \left(0 \quad \dots \quad 0 \quad 0 \quad \frac{c_1 S_v \gamma_v}{\mu_v(\gamma_v + \mu_v)} \quad \dots \quad \frac{c_n S_v \gamma_v}{\mu_v(\gamma_v + \mu_v)} \quad \mathcal{R}_0 \right)$ der Matrix $V^{-1}F$ zum Eigenwert \mathcal{R}_0 zu einem Vektor $\hat{\omega}$ erweitert, welcher wie folgt definiert wird.

Seien

$$\varphi_i := \frac{\gamma_i}{2(\eta_i + \mu_i)} \underbrace{\frac{c_i S_v \gamma_v}{\mu_v(\gamma_v + \mu_v)}}_{=: d_i} (1 - \mathcal{R}_0) \quad \forall i = 1 \dots n$$

$$\varphi_{n+1} := \frac{\gamma_v}{2\mu_v} \mathcal{R}_0 (1 - \mathcal{R}_0)$$

$$\phi_i := -\varphi_i \frac{\eta_i + \mu_i}{\gamma_i} \quad \forall i = 1 \dots n$$

$$\phi_{n+1} := -\varphi_{n+1} \frac{\mu_v}{\gamma_v}$$

$$v^T := (\varphi_1 \quad \dots \quad \varphi_n \quad \varphi_{n+1} \quad \phi_1 \quad \dots \quad \phi_n \quad \phi_{n+1})$$

und damit

$$\begin{aligned} \hat{\omega}^T &:= \omega^T + v^T = \\ &= \left(\varphi_1 \quad \dots \quad \varphi_n \quad \varphi_{n+1} \quad \hat{d}_1 \quad \dots \quad \hat{d}_n \quad \frac{\mathcal{R}_0}{2} + \frac{\mathcal{R}_0^2}{2} \right) > 0 \end{aligned}$$

mit $\hat{d}_i = \left(\frac{1}{2} + \frac{\mathcal{R}_0}{2}\right) d_i$ für alle $i \in \{1, \dots, n\}$ gegeben. Dann gilt:

- Mit dem angepassten $\hat{\omega}$ ist $\hat{Q} = \hat{\omega}^T V^{-1}x$ eine Lyapunov-Funktion auf der positiv invarianten Menge $\Gamma := \{z \in \mathbb{R}^{4n+4} \mid \forall k \in \{1, \dots, n\}, S_k +$

$E_k + I_k + R_k \leq S_{k,DFE} \wedge L = L^* \wedge S_v + E_v + I_v \leq S_{v,DFE}\}$ und die Ableitung von \hat{Q} ist entlang einer Lösungskurve nur gleich Null, wenn $x = 0$, also alle infizierten Kompartimente Null sind.

- Das DFE ist auf der Menge Γ global asymptotisch stabil.

Beweis:

Der Vektor v wurde derart konstruiert, dass $v^T V^{-1}F = 0$ gilt und $\hat{\omega} > 0$ ist. Sei $z(t)$ nun eine beliebige in Γ startende Lösungskurve des AWP's aus Kapitel 1:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\hat{Q} \circ z)(t) &= \hat{\omega}^T V^{-1} \dot{x} = \hat{\omega}^T V^{-1}((F - V)x - \hat{f}(x, y)) \\ &= \underbrace{\omega^T V^{-1}F x}_{=: \omega^T \mathcal{R}_0} + \underbrace{v^T V^{-1}F x}_{=: 0} - \hat{\omega}^T x - \hat{\omega}^T V^{-1} \hat{f}(x, y) = \\ &= \underbrace{(\mathcal{R}_0 \omega - \hat{\omega})^T x}_{< 0} - \underbrace{\hat{\omega}^T V^{-1} \hat{f}(x, y)}_{\geq 0} \leq 0. \end{aligned}$$

Also ist die Ableitung von $\hat{Q}(x) = \hat{\omega}^T V^{-1}x$ entlang einer Lösungskurve in Γ kleiner gleich Null. Nachdem Γ auch positiv invariant ist, ist \hat{Q} eine Lyapunov-Funktion.

Für ein $x \neq 0$ ist die Ableitung echt kleiner Null, was den Beweis der ersten Aussage vervollständigt.

Für die auf der Menge Γ definierte Lyapunov-Funktion \hat{Q} kann nun das Invarianzprinzip von LaSalle [11, Theorem 1] angewendet werden. Für die darin definierte Menge $E = \{z \in \Gamma \mid x = 0\}$ ergibt sich schnell die Menge aller krankheitsfreien Zustände in Γ . Nun wird noch die größte invariante Teilmenge M aus E benötigt. Offensichtlich bleiben jegliche krankheitsfreie Zustände krankheitsfrei und kombiniert mit der positiven Invarianz von Γ folgt die positive Invarianz der Menge $E = \{z \in \Gamma \mid x = 0\}$.

Lösungen des krankheitsfreien (und dadurch linearen) Differentialgleichungssystems können leicht analytisch berechnet werden, wodurch schnell gezeigt werden kann, dass nur der DFE in E negativ invariant ist, weshalb $M = \{DFE\}$ ist und nach LaSalle's Invarianzprinzip die gesuchte globale asymptotische Stabilität des DFE's auf der Menge Γ gilt.

3.2 Endemischer Gleichgewichtspunkt

Nachdem nach [8, Kapitel 5, Theorem 1] für $\mathcal{R}_0 > 1$ das DFE ein instabiler Gleichgewichtspunkt ist, stellt sich nun die Frage über die Stabilität des eindeutigen endemischen Equilibriums.

Satz 5 (Appel 2024):

Im Fall $\mathcal{R}_0 > 1$ existiert für das EE z^* eine Lyapunov-Funktion W auf der Menge $\Gamma_{EE} := \mathbb{R}_{>0}^{4(n+1)}$ und das EE ist auf Γ_{EE} global asymptotisch stabil.

Beweis:

Für das EE wird mithilfe eines üblichen Standardansatzes wie zum Beispiel in [5, 12] eine Lyapunov-Funktion definiert und bewiesen. Sei

$$\begin{aligned} W(S_1, E_1, I_1, R_1, \dots, S_n, E_n, I_n, R_n, L, S_v, E_v, I_v) := & \\ \sum_{k=1}^n \left[e_k (S_k - S_k^* - S_k^* \ln(\frac{S_k}{S_k^*})) + f_k (E_k - E_k^* - E_k^* \ln(\frac{E_k}{E_k^*})) + \right. & \\ \left. + g_k (I_k - I_k^* - I_k^* \ln(\frac{I_k}{I_k^*})) + h_k (R_k - R_k^* - R_k^* \ln(\frac{R_k}{R_k^*})) \right] + & \\ + d(L - L^* - L^* \ln(\frac{L}{L^*})) + e(S_v - S_v^* - S_v^* \ln(\frac{S_v}{S_v^*})) + & \\ + f(E_v - E_v^* - E_v^* \ln(\frac{E_v}{E_v^*})) + g(I_v - I_v^* - I_v^* \ln(\frac{I_v}{I_v^*})) & \end{aligned}$$

ein Kandidat einer Lyapunov Funktion mit $e_k, f_k, g_k, h_k \geq 0 \forall k \in \{1, \dots, n\}$, $d, e, f, g \geq 0$ und dem EE z^* . Wegen Lemma 1 mit (9), (4) und (5) sind alle Kompartimente im EE echt größer Null. Kombiniert mit der Definitionsmenge Γ_{EE} sind alle Werte in den Logarithmusfunktionen stets positiv und deswegen ist W wohldefiniert.

Aus einer einfachen Beobachtung folgt, dass das endemische Equilibrium z^* das Minimum von W ist und W auf dem Bereich Γ_{EE} nichtnegativ ist. Nun wird die Nichtpositivität der zeitlichen Ableitung entlang einer beliebigen Lösungskurve $z(t)$, die in Γ_{EE} liegt, gezeigt:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} W(z(t)) = \sum_{k=1}^n \left[e_k \left(1 - \frac{S_k^*}{S_k}\right) \dot{S}_k + f_k \left(1 - \frac{E_k^*}{E_k}\right) \dot{E}_k + \right. & \\ \left. + g_k \left(1 - \frac{I_k^*}{I_k}\right) \dot{I}_k + h_k \left(1 - \frac{R_k^*}{R_k}\right) \dot{R}_k \right] + & \\ + d \left(1 - \frac{L^*}{L}\right) \dot{L} + e \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \dot{S}_v + & \\ + f \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \dot{E}_v + g \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \dot{I}_v & \end{aligned}$$

Für eine bessere Übersichtlichkeit wird zuerst ein Summand der ersten Summe in einer Nebenrechnung untersucht. Sei zuvor $e_k = f_k$, $g_k = \frac{\gamma_k + \mu_k}{\gamma_k} e_k$ und $h_k = 0$, damit einige gemischte Terme in der folgenden Rechnung wegfallen. Das Weglassen der Kompartimente R_k aus der Lyapunov-Funktion ist problemlos möglich, weil die Differentialgleichungen

dieser von allen anderen entkoppelt sind.

Nebenrechnung 1:

$$\begin{aligned} e_k \left(1 - \frac{S_k^*}{S_k}\right) (\Lambda_k - (\beta_k I_v + \mu_k) S_k) + & \\ + e_k \left(1 - \frac{E_k^*}{E_k}\right) (\beta_k I_v S_k - (\gamma_k + \mu_k) E_k) + & \\ + e_k \frac{\gamma_k + \mu_k}{\gamma_k} \left(1 - \frac{I_k^*}{I_k}\right) (\gamma_k E_k - (\eta_k + \mu_k) I_k) = & \\ = e_k \left[\Lambda_k - \mu_k S_k - \Lambda_k \frac{S_k^*}{S_k} + \beta_k I_v S_k^* + \mu_k S_k^* - \beta_k I_v S_k \frac{E_k^*}{E_k} + \right. & \\ \left. + (\gamma_k + \mu_k) E_k^* - \frac{\gamma_k + \mu_k}{\gamma_k} (\eta_k + \mu_k) I_k - \right. & \\ \left. - (\gamma_k + \mu_k) E_k^* \frac{E_k}{E_k^*} \frac{I_k^*}{I_k} + \frac{\gamma_k + \mu_k}{\gamma_k} (\eta_k + \mu_k) I_k^* \right] = & \end{aligned}$$

In der letzten Zeile wurde $E_k = E_k^* \frac{E_k}{E_k^*}$ einmal genutzt, was wegen Lemma 1 auch unproblematisch ist.

Nun werden die meisten Summanden, die von einem momentanen Kompartimentenwert abhängig sind, so umgestellt, dass mit angepassten Versionen der Gleichungen (1), (2) und (3) ein gemeinsamer Vorfaktor erhalten werden kann.

$$\begin{aligned} = e_k \left[(\beta_k I_v^* + \mu_k) S_k^* - \mu_k S_k - (\beta_k I_v^* + \mu_k) S_k^* \frac{S_k}{S_k^*} + \right. & \\ \left. + \beta_k I_v^* S_k^* \frac{I_v}{I_v^*} + \mu_k S_k^* - \beta_k I_v^* S_k^* \frac{I_v}{I_v^*} \frac{S_k}{S_k^*} \frac{E_k^*}{E_k} + \beta_k I_v^* S_k^* - \right. & \\ \left. - \beta_k I_v^* S_k^* \frac{I_k}{I_k^*} - \beta_k I_v^* S_k^* \frac{E_k}{E_k^*} \frac{I_k^*}{I_k} + \beta_k I_v^* S_k^* \right] = & \\ = e_k \left[-\mu_k \left(\frac{(S_k^* - S_k)^2}{S_k}\right) + \beta_k I_v^* S_k^* \left(3 - \frac{S_k^*}{S_k} + \frac{I_v}{I_v^*} - \right. & \\ \left. - \frac{I_v}{I_v^*} \frac{S_k}{S_k^*} \frac{E_k^*}{E_k} - \frac{I_k}{I_k^*} - \frac{E_k}{E_k^*} \frac{I_k^*}{I_k}\right) \right] & \end{aligned}$$

Damit ist die Untersuchung von diesem Summanden abgeschlossen und es wird der letzte Teil der Summe analog in einer verkürzten zweiten Nebenrechnung untersucht. Zuvor werden die Vorfaktoren günstig auf $d = \frac{b_M}{b_M + \mu_L}$, $e = f = 1$ und $g = \frac{\gamma_v + \mu_v}{\gamma_v}$ gesetzt.

Nebenrechnung 2:

$$\begin{aligned} \frac{b_M}{b_M + \mu_L} \left(1 - \frac{L^*}{L}\right) (\Lambda_L - (b_M + \mu_L) L) + \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) (b_M L - & \\ - \left(\sum_{k=1}^n c_k I_k + \mu_v\right) S_v) + \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \left(\sum_{k=1}^n c_k I_k S_v - (\gamma_v + \mu_v) E_v\right) + & \\ + \frac{\gamma_v + \mu_v}{\gamma_v} \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) (\gamma_v E_v - \mu_v I_v) = \dots = & \end{aligned}$$

$$= \mu_v S_v^* \left(3 - \frac{L^*}{L} - \frac{L S_v^*}{L^* S_v} - \frac{S_v}{S_v^*} \right) + \sum_{k=1}^n c_k I_k^* S_v^* \left[4 + \frac{I_k}{I_k^*} - \frac{L^*}{L} - \frac{L S_v^*}{L^* S_v} - \frac{I_k S_v E_v^*}{I_k^* S_v^* E_v} - \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{E_v I_v^*}{E_v^* I_v} \right]$$

Mit der Wahl von $e_k = \frac{c_k I_k^* S_v^*}{\beta_k I_v^* S_k^*}$ ergibt die Kombination beider Ergebnisse:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} W(z(t)) &= \sum_{k=1}^n \left\{ \underbrace{-e_k \mu_k \frac{(S_k^* - S_k)^2}{S_k}}_{\geq 0} \right\} + \mu_v S_v^* \left(3 - \frac{L^*}{L} - \frac{L S_v^*}{L^* S_v} - \frac{S_v}{S_v^*} \right) + \sum_{k=1}^n \left\{ c_k I_k^* S_v^* \left(7 - \frac{S_k^*}{S_k} + \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{I_v S_k E_k^*}{I_v^* S_k^* E_k} - \frac{I_k}{I_k^*} - \frac{E_k I_k^*}{E_k^* I_k} - \frac{L^*}{L} - \frac{L S_v^*}{L^* S_v} + \frac{I_k S_v E_v^*}{I_k^* S_v^* E_v} - \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{E_v I_v^*}{E_v^* I_v} \right) \right\} \leq \\ &\leq \mu_v S_v^* \left(3 - \frac{L^*}{L} - \frac{L S_v^*}{L^* S_v} - \frac{S_v}{S_v^*} \right) + \sum_{k=1}^n \left\{ c_k I_k^* S_v^* \left(7 - \frac{S_k^*}{S_k} - \frac{I_v S_k E_k^*}{I_v^* S_k^* E_k} - \frac{E_k I_k^*}{E_k^* I_k} - \frac{L^*}{L} - \frac{L S_v^*}{L^* S_v} - \frac{I_k S_v E_v^*}{I_k^* S_v^* E_v} - \frac{E_v I_v^*}{E_v^* I_v} \right) \right\} \leq 0. \end{aligned}$$

Die letzte Ungleichung folgt aus der zweifachen Anwendung der AM-GM Ungleichung (z.B. [7, s.161]), welche gesondert den Ungleichungen

$$\begin{aligned} \frac{L^*}{L} + \frac{L S_v^*}{L^* S_v} + \frac{S_v}{S_v^*} &\geq 3 \sqrt[3]{\frac{L^* L S_v^* S_v}{L L^* S_v S_v^*}} = 3 \\ \frac{S_k^*}{S_k} + \frac{I_v S_k E_k^*}{I_v^* S_k^* E_k} + \frac{E_k I_k^*}{E_k^* I_k} + \frac{L^*}{L} + \frac{L S_v^*}{L^* S_v} + \frac{I_k S_v E_v^*}{I_k^* S_v^* E_v} + \frac{E_v I_v^*}{E_v^* I_v} &\geq \\ &\geq 7 \sqrt[7]{\frac{S_k^* I_v S_k E_k^* E_k I_k^* L^* L S_v^* I_k S_v E_v^* E_v I_v^*}{S_k I_v^* S_k^* E_k E_k^* I_k L L^* S_v I_k^* S_v^* E_v E_v^* I_v}} = 7 \end{aligned}$$

entspricht.

Damit die Funktion W eine Lyapunov-Funktion ist, muss nun noch sichergestellt werden, dass beliebige Lösungen, die in Γ_{EE} starten, diese Menge auch nicht verlassen. Sei nun z_0 ein beliebiger Startwert aus Γ_{EE} . Dadurch existiert $W(z_0) < \infty$ und es ist wohldefiniert. Nun muss gezeigt werden, dass die Lösung $z(t)$ mit Startwert z_0 nicht den Definitionsbereich von W verlässt. Dies würde genau dann passieren, wenn

innerhalb der betrachteten Lösung $z(t)$ ein beliebiges Kompartiment gegen Null gehen würde. Als direkte Folgerung würde dann die Lyapunovfunktion W gegen unendlich gehen, was wegen der fallenden Monotonie der Lyapunov-Funktion entlang von Lösungen mit $W(z_0) < \infty$ nicht möglich ist.

Nachdem erneut keine strikte Lyapunov-Funktion gefunden wurde, muss LaSalles-Invarianzprinzip [11, Theorem 3] erneut angewendet werden.

Aus den Abschätzungen in der Berechnung der Monotonie der Ableitung von W entlang von Lösungen z und nach [7] gilt $\dot{W}(z(t)) = 0$ genau dann, wenn

$$\begin{aligned} \frac{L^*}{L} = \frac{L S_v^*}{L^* S_v} = \frac{S_v}{S_v^*} &= 1 \\ \forall k \in \{1, \dots, n\} \frac{S_k^*}{S_k} = \frac{I_v S_k E_k^*}{I_v^* S_k^* E_k} = \frac{E_k I_k^*}{E_k^* I_k} = \frac{L^*}{L} &= \\ = \frac{L S_v^*}{L^* S_v} = \frac{I_k S_v E_v^*}{I_k^* S_v^* E_v} = \frac{E_v I_v^*}{E_v^* I_v} &= 1 \end{aligned}$$

gilt. Aus der ersten Zeile folgt offensichtlich direkt $S_v = S_v^*$ und $L = L^*$. Die zweite Zeile wird zu

$$\forall k \in \{1, \dots, n\} : \frac{I_v E_k^*}{I_v^* E_k} = \frac{E_k I_k^*}{E_k^* I_k} = \frac{I_k E_v^*}{I_k^* E_v} = \frac{E_v I_v^*}{E_v^* I_v} = 1 \quad (16)$$

vereinfacht. Alle Kompartimente außer R_k , die nicht mehr in dieser Gleichung auftauchen, entsprechen ihrem Gleichgewichtswert. O.B.d.A. kann wegen der Nichtnegativität der Lösungen $I_v = a I_v^*$ mit $a \in \mathbb{R}_{>0}$ gesetzt werden. Nun kann damit und den Gleichungen in (16) gefolgert werden, dass $E_k = a E_k^* \forall k \in \{1, \dots, n\}$ gelten muss, was mit den weiteren Gleichungen eine analoge Ausgangslage wie eben ergibt und woraus letztendlich die gesuchte Lösungsmenge

$$E = \{z \in \Gamma_{EE} \mid a \in \mathbb{R}_{>0}, z = (S_1^*, a E_1^*, a I_1^*, R_1, \dots, S_n, a E_n^*, a I_n^*, R_n, L^*, S_v^*, a E_v^*, a I_v^*)\}$$

der Gleichungen gefolgert werden kann.

Sei nun $z(t)$ eine beliebige Lösung mit $z(t_0) \in E$. Für eine invariante Lösung der Menge E muss also für alle Zeiten $t \geq 0$ stets $S_v = S_v^*$ gelten. Also muss auch im Zeitpunkt Null die Differentialgleichung von S_v den Wert Null haben.

$$\dot{S}_v(0) = b_M L^* - \left(a \left(\sum_{k=0}^n c_k I_k^* \right) + \mu_v \right) S_v^* \stackrel{!}{=} 0$$

Dies ist eine von der Variable a abhängige affin-lineare Abbildung, welche deshalb nur eine Nullstelle besitzt. Für das endemische Gleichgewicht, also $a = 1$, gilt die Gleichung wegen (6) offensichtlich und für ein $a \neq 1$ daher nicht. Mit (4) muss zusätzlich auch $R_k = R_k^*$ sein. Damit ist $M = \{z \in E \mid a = 1 \wedge R_k = R_k^* \forall k \in \{1, \dots, n\}\} = \{z^*\}$.

Weil jede Lösung beschränkt ist, kann [11, Theorem 3] in allen Fällen angewendet werden, woraus die asymptotische Konvergenz aller Lösungen, die in Γ_{EE} starten, gegen den endemischen Gleichgewichtspunkt folgt.

□

4 Bifurkation

Aus den bisherigen Ergebnissen wird deutlich, dass für $\mathcal{R}_0 < 1$ der (eindeutige) DFE auf Γ und für $\mathcal{R}_0 > 1$ der (eindeutige) EE auf Γ_{EE} global asymptotisch stabil sind.

Zusätzlich ist für $\mathcal{R}_0 > 1$ der DFE instabil. Also verändert sich das Lösungsverhalten an dem Punkt $\mathcal{R}_0 = 1$ fundamental. Dieser wird Bifurkationspunkt genannt und \mathcal{R}_0 ist hier der Bifurkationsparameter. Die Konvergenzeigenschaften der Gleichgewichtspunkte werden qualitativ in der Figur 1, welche ein Bifurkationsdiagramm zeigt, abhängig von der Basisreproduktionszahl zusammengefasst. Es liegt insbesondere eine forward Bifurkation vor.

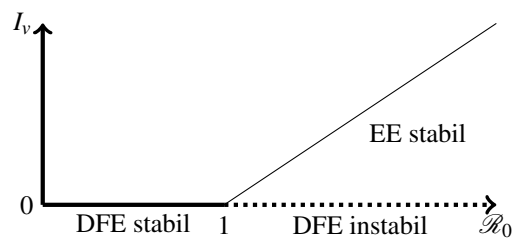
Für die y -Achse wurde in dieser Abbildung das Kompartiment der infizierten infizierenden Mücken verwendet. Wegen des Lemmas hätte für die qualitative Zeichnung jedes beliebige infizierte Kompartiment des Modells hergenommen werden können.

Zusammenfassung

Es konnte das globale Stabilitätsverhalten in Abhängigkeit der Basisreproduktionszahl für ein Kompartimentmodell mit mehreren Vogelarten bei einer mückenübertragenen Krankheit bestimmt werden, obwohl die Koordinaten des (beweisbar eindeutigen) endemischen Gleichgewichtspunktes nicht immer explizit formelmässig angebar sind.

References

- [1] Semenza J, Paz S. Climate change and infectious disease in Europe: Impact, projection and adaptation.



Figur 1: Qualitative Graphik des Bifurkationsverhaltens.

The Lancet Regional Health - Europe. 2021;9:100230.

- [2] Fischer D, Thomas S, Suk JE, Sudre B, Hess A, Tjaden N, Beierkuhnlein C, Semenza JC. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe : Geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *International Journal of Health Geographics.* 2013;12.
- [3] Rogers D, Suk J, Semenza J. Using global maps to predict the risk of dengue in Europe. *Acta Tropica.* 2014;129:1–4.
- [4] Damialis A, Traidl-Hoffmann C, Treudler R. Climate Change and Pollen Allergies. In: *Biodiversity and Health in the Face of Climate Change*, edited by Marselle MR, Stadler J, Korn H, Irvine KN, Bonn A, pp. 47–66. Cham: Springer. 2019;.
- [5] Martcheva M. *An Introduction to Mathematical Epidemiology.* New York: Springer. 2015.
- [6] Prüss JW, Wilke M. *Gewöhnliche Differentialgleichungen und dynamische Systeme.* Cham: Springer. 2019.
- [7] Königsberger K. *Analysis 2.* Berlin: Springer. 2004.
- [8] van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences.* 2002;180(1):29–48.
- [9] van den Driessche P, Watmough J. Further Notes on the Basic Reproduction Number. In: *Mathematical Epidemiology*, edited by Brauer F, van den Driessche P, Wu J, pp. 159–178. Berlin: Springer. 2008;.
- [10] Shuai Z, Driessche P. Global Stability of Infectious Disease Models Using Lyapunov Functions. *SIAM Journal on Applied Mathematics.* 2013;73:1513–1532.
- [11] LaSalle J. Some Extensions of Liapunov's Second Method. *IRE Transactions on Circuit Theory.* 1960; 7(4):520–527.
- [12] Cangiotti N, Capolli M, Sensi M, Sottile S. A survey on Lyapunov functions for epidemic compartmental models. *Bollettino dell'Unione Matematica Italiana.* 2023;.