

**BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE**

**“De invloed van medicijngebruik en infectiehistorie op het gedrag van een malaria infectie in een persoon”**

**(Engelse titel: “The effects of antimalarial drug use and infection history on the dynamics of a malaria infection in a person. ”)**

Felix Lokin

**Technische Universiteit Delft**

**Begeleider**

Prof.dr.ir. C. Vuik

**Overige commissieleden**

Dr.ir M. Keijzer

Juni, 2020

Delft

## **Voorwoord**

Dit verslag is geschreven als Bachelor Eindproject voor de studie Technische Wiskunde aan de Technische Universiteit Delft. Tijdens mijn studie Technische Wiskunde ben ik erachter gekomen dat de toegepaste kant achter de wiskunde mij het meest aanspreekt. De keuze om een project te doen met numerieke wiskunde paste daar goed bij. Om te kijken naar een probleem wat nog steeds erg veel aandacht nodig heeft in de wereld was erg interessant en dit sprak mij direct aan. Dit verslag is bedoeld voor iedereen die geïnteresseerd is in dit onderwerp en de wiskunde die hier bij komt kijken. Speciale dank gaat uit naar mijn begeleider de heer Vuik, die me heeft ondersteund bij dit project.

Felix Lokin  
Delft, juni 2020

## Samenvatting

In dit verslag beschrijven we met behulp van een wiskundig model hoe een malaria infectie zich ontwikkelt in een persoon. We gebruiken hiervoor een stelsel van gewone differentiaalvergelijkingen, wat beschreven wordt in een artikel van Mary Bushman. Hierbij volgen we veranderingen in verschillende aantallen die een rol spelen bij een infectie, zoals het aantal geïnfecteerde en ongeïnfecteerde rode bloedcellen, het aantal parasieten en de immuniteit, die wordt opgedeeld in een aangeboren deel en een adaptief deel. Hierbij kijken we naar de invloed van medicijngebruik en de infectiehistorie op een infectie. We gebruiken een numerieke rekenmethode om het stelsel op te lossen. We gebruiken de functie 'ode45' in het programma MATLAB om tot een oplossing te komen. Bij een infectie door zowel vatbare parasieten sterven de vatbare parasieten eerder uit. Dit heeft te maken met de ontwikkeling van de adaptieve immuniteit tegen een bepaald soort parasiet. Het toedienen van medicijn vroeg in de infectie heeft meer effect dan later. Als laatste hebben we gekeken naar de invloed van eerdere infecties op de ontwikkeling van een nieuwe infectie. Doordat het immuunsysteem een soort parasiet al eerder is tegengekomen, geeft dit een nadeel voor de parasiet. Dit zorgt ervoor dat de parasieten sneller uit zullen sterven.

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>2</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>6</b>
<b>2 Beschrijving van het volledige stelsel voor een malaria infectie</b>	<b>7</b>
2.1 Stelsel met vergelijkingen voor immuniteit . . . . .	9
<b>3 Model voor infectie door één soort parasiet</b>	<b>11</b>
3.1 Model zonder immuniteit . . . . .	11
3.1.1 Evenwichtspunten en Stabiliteit . . . . .	11
3.1.2 Numerieke oplossing . . . . .	13
3.2 Model met aangeboren immuniteit . . . . .	18
3.2.1 Numerieke oplossing . . . . .	18
3.3 Model met adaptieve immuniteit . . . . .	23
3.3.1 Numerieke oplossing . . . . .	24
3.3.2 Resultaten voor infectie met resistente parasieten . . . . .	28
<b>4 Model met infectie door vatbare en resistente parasieten</b>	<b>32</b>
4.1 Stelsel met vatbare en resistente parasieten . . . . .	32
4.2 Numerieke oplossing voor model met infectie door vatbare en resistente parasieten . . . . .	33
4.2.1 Beginwaarden . . . . .	33
4.2.2 Resultaten infectie met vatbare en resistente parasieten . . . . .	33
4.3 Resultaten bij gebruik andere numerieke methoden . . . . .	38
4.3.1 Voorwaartse Eulermethode . . . . .	39
4.3.2 Modified Eulermethode . . . . .	40
4.3.3 Foutschatting . . . . .	41
<b>5 Model voor gedrag van de infectie bij het toedienen van medicijnen</b>	<b>43</b>
5.1 Preventief medicijn, toegediend op $t = 0$ . . . . .	43
5.2 Medicijn toegediend op $t = 50$ . . . . .	46
5.3 Medicijn gebruik op $t = 100$ en $t = 150$ . . . . .	49
<b>6 Gedrag bij tweede infectie</b>	<b>52</b>
6.1 Één keer eerder vatbare infectie, eerste keer resistente infectie . . . . .	52
6.2 Eerste keer vatbare infectie, één keer eerder resistente infectie . . . . .	53
6.3 Twee keer eerder vatbare én resistente infectie . . . . .	54
<b>7 Beschrijving volledige geneste model</b>	<b>56</b>
<b>8 Conclusie</b>	<b>58</b>
<b>9 Discussie</b>	<b>59</b>

<b>Appendix</b>	<b>60</b>
<b>Referenties</b>	<b>70</b>

# 1 Inleiding

Het dier wat op jaarbasis de meeste dodelijke slachtoffers veroorzaakt is de mug [7]. Dit komt door de ziektes die muggen makkelijk kunnen verspreiden via het bloed. Naar schatting sterven er per jaar 725 duizend mensen aan de gevolgen van ziektes die muggen overbrengen. Het grootste gedeelte van deze doden is te wijten aan malaria. Zo'n 200 miljoen mensen lijden aan malaria, waarvan er jaarlijks zo'n 600 duizend mensen sterven. Om deze reden is het belangrijk om inzicht te krijgen in malaria infecties. In dit verslag kijken we met behulp van een wiskundig model naar de ontwikkeling van een malaria infectie in een persoon. Hierbij kijken we naar verschillende soorten parasieten, vatbare en resistente, en de invloed van medicijnen en de infectiehistorie op de ontwikkeling van een infectie. Het model bestaat uit een stelsel van differentiaalvergelijkingen, die verschillende populaties beschrijven die te maken hebben met de infectie. Het stelsel ziet er als volgt uit:

$$\begin{aligned}
 \frac{dX}{dt} &= B - \alpha_X X - \beta X(S_1 + S_2), \\
 \frac{dY_i}{dt} &= \beta X S_i - \frac{1}{1 - e_i} \alpha_Y Y_i - \gamma Y_i - \delta_Z Z Y_i - \delta_I (I_i + \omega_j I_j) Y_i, \\
 \frac{dS_i}{dt} &= R \alpha_Y (1 - \phi) Y_i - \alpha_S S_i - \beta X S_i - \delta_Z Z S_i - \delta_I (I_i + \omega_j I_j) S_i \\
 \frac{dG_i}{dt} &= \gamma Y_i - \alpha_G G_i - \delta_Z Z G_i \\
 \frac{dZ}{dt} &= \zeta (1 - Z)(S_1 + S_2) - \alpha_Z Z \\
 \frac{dI_i}{dt} &= \sigma I_i \left( \frac{S_i + \lambda S_j}{\theta + S_i + \lambda S_j} \right) - \alpha_I J_i (1 - \max(H_i, \lambda H_j)) I_i \\
 &\quad - \max(H_1, H_2) \cdot \psi J_i I_i \left( 1 - \left( \frac{C_i^k}{C_i^k + A^k} \right) \right), \\
 \frac{dC_i}{dt} &= H_i + \mu H_j
 \end{aligned}$$

Parasieten in de vorm van merozoïten infecteren rode bloedcellen. Het model onderzoekt de evolutie van resistentie door te kijken naar het gedrag van rode bloedcellen geïnfecteerd door vatbare of resistente parasieten. Wanneer een bloedcel geïnfecteerd is, kunnen deze cellen meer merozoïten produceren die op hun beurt weer andere bloedcellen infecteren. De volgende stap in de ontwikkeling van de parasieten bestaat uit geïnfecteerde bloedcellen die gametocyten produceren.

In de volgende secties leggen we eerst uit van welke zaken dit stelsel afhankelijk is en welke variabelen en parameters een rol spelen. Vervolgens bouwen we het model stap voor stap op, waarbij we eerst kijken naar een infectie met maar één soort parasiet en daarna kijken naar een model met zowel vatbare als resistente parasieten. Als we het volledige model hebben, kijken we ook naar de invloed van medicijnen en voorgaande infecties op een infectie. Als laatste wordt ook nog een model beschreven wat rekening houdt met een populatie mensen en muggen, die elkaar onderling kunnen infecteren.

## 2 Beschrijving van het volledige stelsel voor een malaria infectie

In deze sectie gaan we kijken naar het volledige stelsel zoals we het gaan implementeren om tot nuttige resultaten te komen. We behandelen alle vergelijkingen met bijbehorende variabelen en parameters. In de volgende secties bouwen we ons model stap voor stap op.

We kijken als eerste naar de vergelijking die het gedrag van het aantal ongeïnfecteerde rode bloedcellen (RBC) beschrijft.

$$\frac{dX}{dt} = \overbrace{B}^{\text{Productie RBC}} - \underbrace{\alpha_X X}_{\text{Sterfte RBC}} - \overbrace{\beta X(S_1 + S_2)}^{\text{Infectie door merozoïten}}, \quad (1)$$

Een gemiddelde volwassenen heeft ongeveer 4,9 miljoen rode bloedcellen per microliter ( $\mu\text{L}$ ) bloed [8]. Een microliter is één miljoenste liter, wat overeenkomt met een kubieke millimeter. De verandering in het aantal ongeïnfecteerde RBC,  $\frac{dX}{dt}$ , is afhankelijk van een aantal factoren. De eerste factor  $B$  in Vergelijking 1 staat voor de productie van nieuwe RBC door het lichaam, wat zorgt voor een toename van het totaal aantal ongeïnfecteerde RBC. De overige twee termen zijn negatief en zorgen dus voor een afname van ongeïnfecteerde RBC. Hierin staat de term  $\alpha_X X$  voor de natuurlijke sterfte van RBC en de term  $\beta X(S_1 + S_2)$  staat voor het aantal RBC dat wordt geïnfecteerd door 'vrije' merozoïten (merozoïten die nog geen RBC hebben geïnfecteerd). De parameters  $\alpha_X$  en  $\beta$  staan voor de mate van sterfte van ongeïnfecteerde RBC en de mate van infectie van RBC door de vrije merozoïten, respectievelijk. De waarden van  $\alpha_X$  en  $\beta$  zijn te vinden in de appendix. De merozoïten worden aangegeven met  $S_1$  en  $S_2$ , waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen twee verschillende parasieten: vatbare ( $S_1$ ) en resistente ( $S_2$ ) parasieten. De bloedcellen die worden geïnfecteerd door een van de twee parasieten, worden gemodelleerd als  $Y_1$  en  $Y_2$ . De volgende vergelijking beschrijft het gedrag van geïnfecteerde RBC:

$$\frac{dY_i}{dt} = \underbrace{\beta X S_i}_{\text{Infectie van RBC door merozoïten}} - \underbrace{\left(\frac{1}{1 - e_i}\right) \alpha_Y Y_i}_{\text{Sterfte van geïnfecteerde RBC}} - \underbrace{\gamma Y_i}_{\text{Productie van gametocyten}} - \underbrace{\delta_Z Z Y_i}_{\text{Sterfte door aangeboren immuniteit}} - \underbrace{\delta_I (I_i + \omega_j I_j) Y_i}_{\text{Sterfte door adaptieve immuniteit}}. \quad (2)$$

Hierin staat  $Y_i$ , met  $i = (1, 2)$ , zoals gezegd voor het aantal geïnfecteerde RBC door vatbare ( $Y_1$ ) of resistente ( $Y_2$ ) parasieten. De term  $\beta X S_i$  beschrijft de toename van het aantal geïnfecteerde RBC, die dus afhankelijk is van het aantal ongeïnfecteerde RBC en het aantal vrije merozoïten van soort  $i$ . De term  $\alpha_Y$  staat voor de mate van natuurlijke sterfte van geïnfecteerde RBC, die ook nog wordt beïnvloed door het gebruik van medicijnen, waarbij  $e_i = 0$  wanneer er geen medicijnen worden toegediend en  $e_i = \varepsilon_i$  als dat wel gebeurt, met  $0 \leq \varepsilon_i < 1$ . Hierbij geldt dat hoe effectiever het medicijn

is, hoe groter de waarde van  $\varepsilon_i$ . Verder wordt het aantal geïnfecteerde RBC ook nog aangetast door het immuunsysteem, dat in werking treedt wanneer een persoon wordt geïnfecteerd. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen aangeboren immuniteit ( $Z$ ) en adaptieve immuniteit ( $I_{1,2}$ ) tegen vatbare en resistente parasieten, respectievelijk. In de volgende subsectie komen we nog terug op deze twee vormen van immuniteit. De parameters  $\delta_Z$  en  $\delta_I$  staan voor de mate waarin beide soorten immuniteit voor een afname in het aantal geïnfecteerde RBC zorgen. Een deel van de adaptieve immuniteit die zich ontwikkelt tegen de ene soort  $j$ , heeft ook effect tegen de andere soort  $i$ , met  $(i, j) = (1, 2)$ . Deze 'overlappende' immuniteit tussen twee soorten wordt beschreven door  $\omega_j$ . De laatste term  $\gamma Y_i$  in Vergelijking 2 staat voor het deel van de geïnfecteerde RBC dat verandert in gametocyten in plaats van merozoïten. Hier komen we later nog op terug. De waarden van de parameters zijn te vinden in de appendix. Nu we de vergelijking hebben die het aantal geïnfecteerde en ongeïnfecteerde rode bloedcellen beschrijft, gaan we ook kijken naar de vergelijking voor het aantal vrije merozoïten. Met vrij wordt hier bedoeld dat een merozoïet nog geen RBC heeft geïnfecteerd. De verandering in het aantal merozoïten  $S_i$ , met  $i = (1, 2)$ , wordt als volgt beschreven:

$$\frac{dS_i}{dt} = \overbrace{R\alpha_Y(1-\phi_i)Y_i}^{\text{Productie van merozoïten door geïnfecteerde RBC}} - \underbrace{\alpha_S S_i}_{\text{Sterfte merozoïten}} - \underbrace{\beta X S_i}_{\text{Infectie van RBC}} - \underbrace{\delta_Z Z S_i}_{\text{Sterfte door aangeboren immuniteit}} - \underbrace{\delta_I (I_i + \omega_j I_j) S_i}_{\text{Sterfte door adaptieve immuniteit}}. \quad (3)$$

In de eerste term  $R\alpha_Y(1-\phi_i)Y_i$  staat de parameter  $R$  voor het aantal merozoïten dat wordt geproduceerd per geïnfecteerde RBC. De zogenaamde 'fitness cost' wordt beschreven door de term  $(1-\phi_i)$ , met  $0 \leq \phi_i \leq 1$ . De resistente parasieten hebben een fitness cost ten opzichte van de vatbare, wat betekent dat ze zich minder snel kunnen reproduceren. Dit zorgt voor een afname in de productie van nieuwe merozoïten. Verder staat de parameter  $\alpha_S$  voor de mate van sterfte van merozoïten. Wanneer een merozoïet een ongeïnfecteerde RBC infecteert, is deze niet meer 'vrij', dus dit zorgt voor een afname van het aantal vrije merozoïten. Dit wordt weergegeven door de term  $\beta X S_i$ . De laatste twee termen beschrijven een afname van het aantal vrije merozoïten door aangeboren en adaptieve immuniteit. De parameters zijn hierbij hetzelfde als besproken bij Vergelijking 2 en zijn te vinden in de appendix.

De laatste populaties die we bekijken zijn die van de gametocyten  $G_i$ . Sommige geïnfecteerde RBC produceren gametocyten in plaats van merozoïten. Het gedrag van de populatie gametocyten wordt beschreven door de volgende vergelijking:

$$\frac{dG_i}{dt} = \underbrace{\gamma Y_i}_{\text{Productie gametocyten}} - \underbrace{\alpha_G G_i}_{\text{Sterfte gametocyten}} - \underbrace{\delta_Z Z G_i}_{\text{Sterfte door aangeboren immuniteit}}. \quad (4)$$

De aantallen gametocyten zijn niet groot genoeg om een reactie van adaptieve immuniteit te veroorzaken [4], dus alleen de aangeboren immuniteit speelt hier een rol. De parameter  $\alpha_G$  staat voor de mate van sterfte van gametocyten.  $\gamma$  en  $\delta_Z$  zijn hetzelfde als wat hiervoor beschreven is.



## 2.1 Stelsel met vergelijkingen voor immuniteit

Zoals er beschreven wordt in de vorige sectie, speelt immuniteit een rol bij het modelleren van de verschillende populaties cellen en parasieten die een rol spelen bij een malaria infectie. We kunnen onderscheid maken tussen twee verschillende soorten immuniteit: aangeboren en adaptieve immuniteit. Aangeboren immuniteit is onafhankelijk van het soort parasiet en speelt een essentiële rol in het begin van de infectie door de groei van parasieten tegen te gaan. Adaptieve immuniteit ontwikkelt zich specifiek tegen een bepaald soort parasiet en is nodig om de infectie ongedaan te maken [4]. We kijken eerst naar de vergelijking voor aangeboren immuniteit  $Z$ . Hierin is  $Z$  het gedeelte van de aangeboren immuniteit wat op dat moment actief is. We hebben de volgende vergelijking:

$$\frac{dZ}{dt} = \overbrace{\zeta(1-Z)(S_1 + S_2)}^{\text{Activering aangeboren immuunsysteem}} - \underbrace{\alpha_Z Z}_{\text{Deactivering aangeboren immuunsysteem}}. \quad (5)$$

De eerste term van Vergelijking 5 beschrijft hoe de aangeboren immuniteit 'geactiveerd' wordt als het ware. De tweede term staat hierbij voor de deactivatie. De parameters  $\zeta$  en  $\alpha_Z$  staan voor de mate van groei en afname van aangeboren immuniteit, respectievelijk. De waarden van de parameters staan in de appendix.

Als laatste kijken we naar de adaptieve immuniteit  $I_i$  die het lichaam ontwikkelt op het moment dat het wordt geïnfecteerd met parasieten, wat terugkomt in de laatste term van zowel Vergelijking 2 als Vergelijking 3. Zoals gezegd is de adaptieve immuniteit afhankelijk van het soort parasiet. We krijgen de volgende vergelijking voor de adaptieve immuniteit:

$$\frac{dI_i}{dt} = \overbrace{\sigma I_i \left( \frac{S_i + \lambda S_j}{\theta + S_i + \lambda S_j} \right)}^{\text{Groei van adaptieve immuniteit}} - \underbrace{\alpha_f J_i (1 - \max(H_i, \lambda H_j)) I_i}_{\text{Afname van adaptieve immuniteit}} - \underbrace{\max(H_1, H_2) \cdot \psi J_i I_i \left( 1 - \left( \frac{C_i^k}{C_i^k + A^k} \right) \right)}_{\text{Verlies van adaptieve immuniteit door antigene variatie}}, \quad (6)$$

met

$$\frac{dC_i}{dt} = \overbrace{H_i + \mu H_j}^{\text{Blootstelling aan antigene varianten}} \quad (7)$$

De eerste term staat voor de groei van de adaptieve immuniteit die afhankelijk is van beide soorten parasieten. Een afname van de adaptieve immuniteit wordt veroorzaakt

door de twee overige termen in Vergelijking 6. De eerste term is de afname die wordt veroorzaakt door afwezigheid van parasieten. Als er geen parasieten aanwezig zijn dan stopt vanzelfsprekend ook de ontwikkeling van immuniteit in het lichaam. In deze term zijn  $H_i$  en  $J_i$  als volgt gedefinieerd:

•

$$H_i = \begin{cases} 1 & \text{bij aanwezigheid van soort } i \\ 0 & \text{anders} \end{cases}$$

•

$$J_i = \begin{cases} 1 & \text{als } I_i \geq I_N \\ 0 & \text{anders} \end{cases} .$$

Hierbij is  $I_N$  de startwaarde van de adaptieve immuniteit tegen de verschillende soorten parasieten. Zo zien we bijvoorbeeld dat bij afwezigheid van beide soorten deze term gelijk is aan  $-\alpha_i I_i$ .

De laatste term is ongelijk aan 0 - en speelt dus een rol in de afname van adaptieve immuniteit - wanneer één van de twee soorten aanwezig is. Deze term is bedoeld om het verlies van immuniteit door antigene variatie te beschrijven. Antigene variatie is een middel dat parasieten gebruiken om het immuunsysteem te misleiden. Hierbij veranderen de parasieten hun oppervlakte om zo niet herkend te worden door het immuunsysteem [1]. We zien dat de snelheid waarmee het voordeel voor parasieten door antigene variatie afneemt, afhangt van  $C_i$ . De breuk  $\frac{C_i^k}{C_i^k + A^k}$  gaat richting 1 als  $C_i$  groter wordt. We zien dat de laatste term in Vergelijking 6 dan richting 0 gaat. De waarden voor de parameters zijn te vinden in de appendix.

### 3 Model voor infectie door één soort parasiet

Om tot het model te komen zoals beschreven is in de vorige sectie, is het belangrijk om ons model stap voor stap op te bouwen. Hierbij gaan we eerste kijken naar een model waarin maar één soort parasiet voorkomt. Verder nemen we aan dat er geen medicijn aanwezig is of toegediend wordt en dat er geen fitness cost verbonden is aan het reproduceren van vrije merozoïten. In de praktijk houdt dit in dat we kijken naar de vatbare parasieten, aangezien de resistente parasieten wel een fitness cost hebben. We bouwen het model op door eerst te kijken naar een situatie waarin er geen immuniteit is. In deze situatie hebben de parasieten dus vrij spel. Vervolgens gaan we kijken wat er gebeurt als we de aangeboren immuniteit toe voegen aan ons stelsel. Als laatste voegen we de vergelijkingen toe die de adaptieve immuniteit beschrijven. We gaan er in deze sectie vanuit dat er een persoon geïnfecteerd wordt die nog niet eerder geïnfecteerd is. Dat betekent dat er nog geen aangeboren immuniteit aanwezig is en dat er ook nog geen adaptieve immuniteit ontwikkeld is.

#### 3.1 Model zonder immuniteit

We zouden kunnen beginnen met kijken naar het model waarin immuniteit (zowel aangeboren als adaptief) nog geen rol speelt. Dat betekent dat we de waarden voor  $I_{1,2}$  en  $Z$ , zoals beschreven in de vorige sectie, gelijkstellen aan 0. Verder gaan we er ook vanuit dat er maar één soort parasiet bestaat, dus er is geen onderscheid tussen vatbare en resistente parasieten. Ook nemen we aan dat er geen medicijn bestaat en dat er geen fitness costs zijn. Dat levert het volgende stelsel differentiaalvergelijkingen op:

$$\frac{dX}{dt} = B - \alpha_X X - \beta X S, \quad (8)$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta X S - \alpha_Y Y - \gamma Y, \quad (9)$$

$$\frac{dS}{dt} = R \alpha_Y Y - \alpha_S S - \beta X S, \quad (10)$$

$$\frac{dG}{dt} = \gamma Y - \alpha_G G. \quad (11)$$

Hierin staat  $X$  voor het aantal ongeïnfekteerde rode bloedcellen en  $Y$  voor het aantal geïnfekteerde rode bloedcellen. Verder wordt het aantal vrije merozoïten beschreven door  $S$  en het aantal gametocyten door  $G$ . De parameters van het model zijn bekend en zijn te vinden in de appendix.

##### 3.1.1 Evenwichtspunten en Stabiliteit

Om het stelsel te analyseren, kunnen we kijken naar de evenwichtswaarden van het stelsel. De evenwichtswaarden zijn de waarden van de variabelen waarvoor geldt dat het stelsel niet meer verandert, dus waarvoor geldt:  $\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = \frac{dS}{dt} = \frac{dG}{dt} = 0$ . In dit geval zijn er dus geen veranderingen in de aantallen: er is een evenwicht. Als we kijken naar ons stelsel, zien we dat er een evenwicht is voor de volgende waarden van  $X, Y, S$

en  $G$ :

$$\mathbf{y}^* = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ S(t) \\ G(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} B/\alpha_X \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Inderdaad, wanneer we deze waarden invullen in de Vergelijkingen 8, 9, 10 en 11 zien we dat  $\frac{dX}{dt} = \frac{dY}{dt} = \frac{dS}{dt} = \frac{dG}{dt} = 0$ . Punt  $\mathbf{y}^*$  is dus een evenwichtspunt.

Nu we een evenwichtspunt van ons stelsel hebben gevonden, kunnen we ook gaan kijken naar de stabiliteit van dit punt. We schrijven ons stelsel van differentiaalvergelijking eerst om in vector vorm:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{y} = \mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}), \quad \text{met } \mathbf{y} := \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ S(t) \\ G(t) \end{bmatrix}.$$

Als  $\mathbf{y}^*$  een evenwichtspunt is, dan geldt  $\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*) = \mathbf{0}$ . Nu kunnen we de Taylor-expansie nemen van ons stelsel differentiaalvergelijkingen:

$$\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}) = \mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*) + \mathbf{J}(\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*))(\mathbf{y} - \mathbf{y}^*) + \dots, \quad (12)$$

waarbij  $\mathbf{J}(\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*))$  de Jacobiaan, een matrix van de eerste orde partiële afgeleiden, is, die wordt gegeven als:

$$\mathbf{J}(\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y})) := \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial y_m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial f_m}{\partial y_m} \end{bmatrix}.$$

In ons geval krijgen we dus de volgende Jacobiaan:

$$\mathbf{J}(\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y})) := \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial X} \frac{dX}{dt} & \frac{\partial}{\partial Y} \frac{dX}{dt} & \frac{\partial}{\partial S} \frac{dX}{dt} & \frac{\partial}{\partial G} \frac{dX}{dt} \\ \frac{\partial}{\partial X} \frac{dY}{dt} & \frac{\partial}{\partial Y} \frac{dY}{dt} & \frac{\partial}{\partial S} \frac{dY}{dt} & \frac{\partial}{\partial G} \frac{dY}{dt} \\ \frac{\partial}{\partial X} \frac{dS}{dt} & \frac{\partial}{\partial Y} \frac{dS}{dt} & \frac{\partial}{\partial S} \frac{dS}{dt} & \frac{\partial}{\partial G} \frac{dS}{dt} \\ \frac{\partial}{\partial X} \frac{dG}{dt} & \frac{\partial}{\partial Y} \frac{dG}{dt} & \frac{\partial}{\partial S} \frac{dG}{dt} & \frac{\partial}{\partial G} \frac{dG}{dt} \end{bmatrix}.$$

Hierbij nemen we dus steeds de partiële afgeleiden van de rechterkant van Vergelijkingen 8 tot en met 11. Dus we krijgen bijvoorbeeld:

$$\frac{\partial}{\partial X} \frac{dX}{dt} = \frac{\partial}{\partial X} (B - \alpha_X X - \beta X S) = -\alpha_X - \beta S. \quad (13)$$

Onze functie  $\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y})$  is nu opgedeeld in een constant gedeelte  $\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*)$ , een gelineariseerd gedeelte  $\mathbf{J}(\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*))$  en de restterm. We weten dat de constante term gelijk is aan  $\mathbf{0}$ , omdat het een evenwichtspunt betreft. Nu is het enige wat we op moeten lossen:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{y} = \mathbf{J}(\mathbf{f}(\mathbf{t}, \mathbf{y}^*))(\mathbf{y} - \mathbf{y}^*), \quad (14)$$

een stelsel van lineaire differentiaalvergelijkingen, waarbij de oplossing afhangt van de eigenwaarden  $\lambda_i$  van de Jacobiaan. Hiervoor geldt het volgende wat betreft de stabiliteit van een evenwichtspunt:

$$\begin{aligned} \text{stabiliteit} &\iff \text{voor alle } \lambda_i : \operatorname{Re}(\lambda_i) \leq 0, \\ \text{geen stabiliteit} &\iff \text{er is een } \lambda_i : \operatorname{Re}(\lambda_i) > 0, \end{aligned}$$

waarbij  $\operatorname{Re}(\lambda_i)$  staat voor het reële deel van  $\lambda_i$ . De Jacobiaan van ons stelsel wordt gegeven door:

$$\mathbf{J}(\mathbf{f}(t, \mathbf{y})) = \begin{bmatrix} -\alpha_X - \beta S & 0 & -\beta X & 0 \\ \beta S & -\alpha_Y - \gamma & \beta X & 0 \\ -\beta S & R\alpha_Y & -\alpha_S - \beta X & 0 \\ 0 & \gamma & 0 & -\alpha_G \end{bmatrix}.$$

Nu kunnen we de waarden van ons evenwichtspunt  $\mathbf{y}^*$  invullen in de Jacobiaan en we krijgen:

$$\mathbf{J}(\mathbf{f}(t, \mathbf{y}^*)) = \begin{bmatrix} -\alpha_X & 0 & -\beta B/\alpha_X & 0 \\ 0 & -\alpha_Y - \gamma & \beta B/\alpha_X & 0 \\ 0 & R\alpha_Y & -\alpha_S - \beta B/\alpha_X & 0 \\ 0 & \gamma & 0 & -\alpha_G \end{bmatrix}.$$

Als we voor alle parameters de waarden invullen uit de appendix, kunnen we de eigenwaarden berekenen. We vinden vier eigenwaarden:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\frac{1}{16} \quad (= -\alpha_G), \\ \lambda_2 &= -\frac{1}{120} \quad (= -\alpha_X), \\ \lambda_3 &\approx -61,57 \\ \lambda_4 &\approx 1,05. \end{aligned}$$

We zien dus dat we één positieve eigenwaarde  $\lambda_4$  hebben, dus ons evenwichtspunt  $\mathbf{y}^*$  is geen stabiel punt.

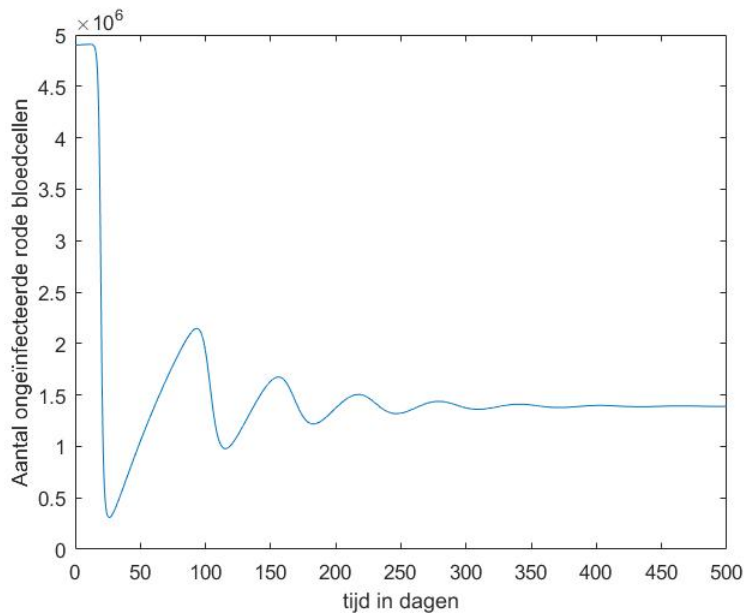
### 3.1.2 Numerieke oplossing

Omdat we dit stelsel niet exact op kunnen lossen, moeten we gebruik maken van een numerieke methode om een oplossing te benaderen. Voordat we het model uit kunnen rekenen, moeten we de beginwaarden weten van alle variabelen  $X(t)$ ,  $Y(t)$ ,  $S(t)$  en  $G(t)$ . Op tijdstip  $t = 0$ , wanneer iemand gestoken wordt door een met malaria besmette mug, geldt dat er nog geen geïnfecteerde rode bloedcellen zijn en er zijn ook nog geen gametocyten aanwezig. Dus  $Y(0) = G(0) = 0$ . Verder weten we dat een volwassen man gemiddeld ongeveer 4,9 miljoen rode bloedcellen heeft per microliter ( $\mu\text{L}$ ) bloed, dus  $X(0) = 4,9 \cdot 10^6$ . Voor vrouwen en kinderen geldt dat ze gemiddeld minder rode bloedcellen hebben per microliter, maar voor deze situatie kan de beginwaarde  $X(0)$  eenvoudig worden aangepast. We veronderstellen dat een persoon één keer gestoken

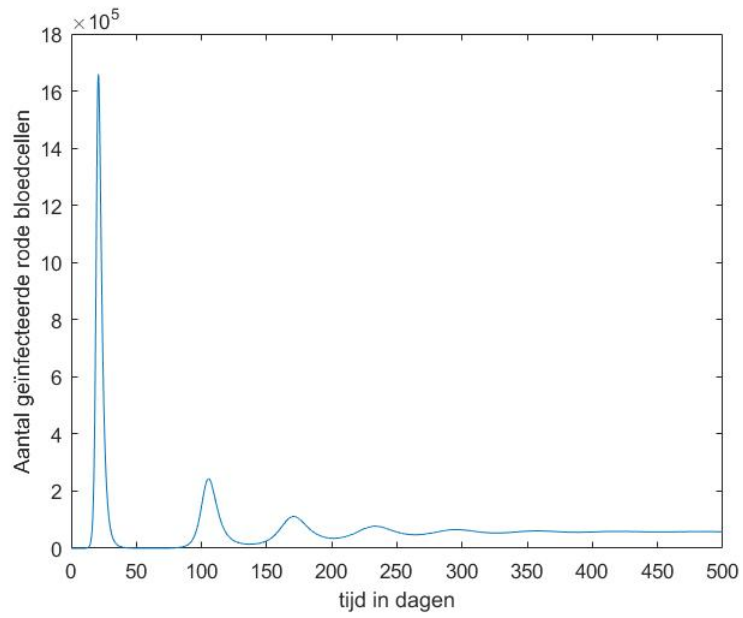
wordt door een besmette mug. Per steek worden er ongeveer 120.000 merozoïten overgebracht. Een volwassen man heeft ongeveer vijf liter bloed in zijn lichaam [9], wat gelijk is aan vijf miljoen microliter. Per steek wordt het aantal merozoïten per microliter dus gelijk aan  $\frac{12 \cdot 10^4}{5 \cdot 10^6} = 2,4 \cdot 10^{-2}$ , wat betekent dat we voor  $S(0)$  de waarde  $2,4 \cdot 10^{-2}$  vinden. Dat geeft onze de volgende vector  $\mathbf{w}_0$  met beginwaarden:

$$\mathbf{w}_0 = \begin{bmatrix} X(0) \\ Y(0) \\ S(0) \\ G(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4,9 \cdot 10^6 \\ 0 \\ 2,4 \cdot 10^{-2} \\ 0 \end{bmatrix}.$$

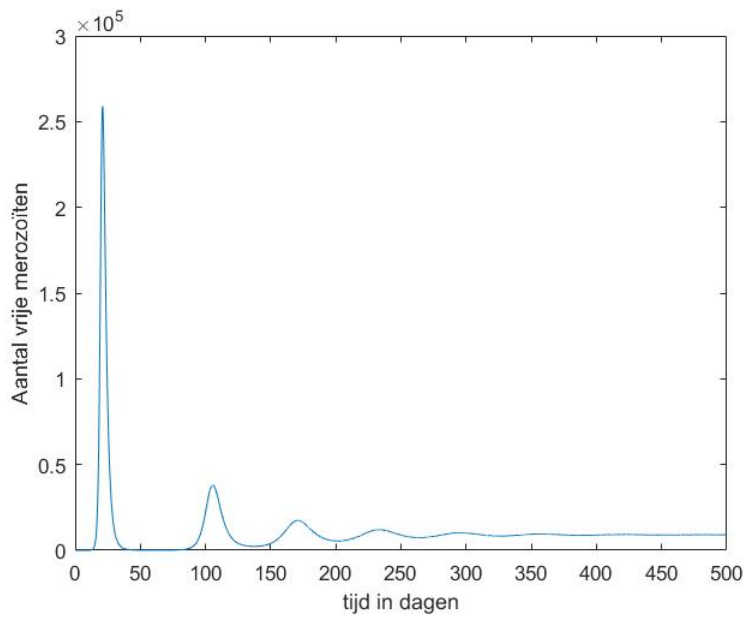
We implementeren ons stelsel met de bijbehorende beginvoorwaarden in MATLAB om een oplossing voor het stelsel te benaderen. We kijken naar een periode van 500 dagen en we gebruiken de waarden van de parameters zoals ze worden gegeven in de appendix. We vinden de volgende oplossingen voor  $X(t)$ ,  $Y(t)$ ,  $S(t)$  en  $G(t)$  in Figuur 1 tot en met 4:



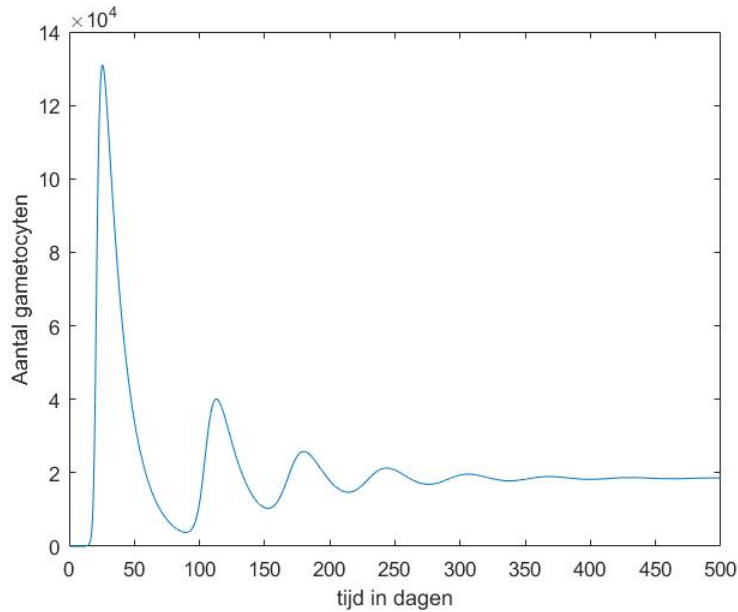
Figuur 1: Gedrag van het aantal ongeïnfecteerde rode bloedcellen per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 2: Gedrag van het aantal geïnfecteerde rode bloedcellen per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 3: Gedrag van het aantal vrije merozoïten per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 4: Gedrag van het aantal gametocyten per  $\mu\text{L}$  bloed

We zien dat in de eerste paar dagen het aantal ongeïnfecteerde RBC sterk afneemt, terwijl de geïnfecteerde RBC, de vrije merozoïten en de gametocyten allemaal sterk in aantal toenemen. Dit is natuurlijk goed te verklaren op het moment dat iemand net geïnfecteerd is en de parasieten beginnen met het infecteren van RBC.

Vervolgens beginnen alle aantallen te oscilleren, waarbij het verschil in maxima en minima steeds kleiner wordt. Na ongeveer 350 dagen zijn de verschillen in aantallen over de tijd voor elke variabele vrij klein, wat duidt op een evenwichtssituatie. Deze evenwichtssituatie lijkt stabiel te zijn, in tegenstelling tot onze bevindingen in Sectie 3.1.1. Als we goed kijken zien we dat de waarden van dit evenwichtspunt niet gelijk zijn aan de waarden van ons evenwichtspunt  $\mathbf{y}^*$  dat we analytisch hadden berekend. Ons stelsel heeft dus nog een evenwichtspunt wat we niet analytisch kunnen berekenen. Met de functie 'fsolve' in Matlab en een schatting van de evenwichtswaarden voor  $X(t), Y(t), S(t)$  en  $G(t)$  kunnen we deze evenwichtswaarden berekenen en vervolgens ook weer kijken naar de stabiliteit. De functie kijkt naar het evenwichtspunt dat het dichtst bij de opgegeven schatting ligt. Uit Figuur 1, 2, 3 en 4 schatten we het volgende evenwichtspunt  $\mathbf{w}^*$ :

$$\mathbf{w}^* = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ S(t) \\ G(t) \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} 1,4 \cdot 10^6 \\ 0,5 \cdot 10^5 \\ 0,1 \cdot 10^5 \\ 1,95 \cdot 10^4 \end{bmatrix}.$$

Als we deze schatting invullen samen met ons stelsel differentiaalvergelijkingen in de



functie **fsolve** invullen, vinden we de volgende waarden voor ons evenwichtspunt  $\mathbf{w}^*$ :

$$\mathbf{w}^* = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ S(t) \\ G(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1,39 \cdot 10^6 \\ 0,58 \cdot 10^5 \\ 0,09 \cdot 10^5 \\ 1,85 \cdot 10^4 \end{bmatrix}.$$

Nu kunnen we deze evenwichtswaarden weer invullen in de jacobiaan  $\mathbf{J}(\mathbf{f}(t, \mathbf{y}))$  zoals beschreven in Sectie 3.1.1 en vervolgens de eigenwaarden berekenen. We vinden vier eigenwaarden:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &\approx -0,0625 + 0i, \\ \lambda_2 &\approx -51,86 + 0i, \\ \lambda_3 &\approx -0,014 + 0,10i, \\ \lambda_4 &\approx -0,014 - 0,10i. \end{aligned}$$

Voor alle  $\lambda_i$  geldt dus  $\text{Re}(\lambda_i) < 0$ , dus dit evenwichtspunt is stabiel. De reële delen van  $\lambda_3$  en  $\lambda_4$  liggen vrij dicht bij 0, dit is in de figuren te zien doordat er altijd nog een hele lichte schommeling rond het evenwichtspunt te zien is.

Als laatste valt op dat het aantal gametocyten vrij hoog is. Tijdens de eerste piek zijn er ongeveer 130.000 gametocyten per microliter bloed. Dit is in tegenstelling met wat er gesteld werd in sectie 2, namelijk dat gametocyten slechts in kleine hoeveelheden aanwezig zijn. Waarschijnlijk heeft dit te maken met het weglaten van de immuniteit in ons stelsel. We kunnen hieruit opmaken dat ons model nog geen hele realistische weergave is van de werkelijkheid. In de volgende subsectie gaan we de aangeboren immuniteit toevoegen aan het stelsel.

## 3.2 Model met aangeboren immuniteit

Nu we gekeken hebben naar een basismodel waarin alleen de rode bloedcellen en parasieten beschreven werden, kunnen we gaan proberen het model verder uit te breiden. Dat doen we in eerste instantie door de aangeboren immuniteit  $Z$  toe te voegen aan ons stelsel. De adaptieve immuniteit  $I_{1,2}$  blijft gelijk aan 0. Ook veronderstellen we nog steeds dat er geen medicijn gebruikt wordt en dat er ook geen fitness costs zijn. Dit levert ons het volgende stelsel differentiaalvergelijkingen op:

$$\frac{dX}{dt} = B - \alpha_X X - \beta XS, \quad (15)$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta XS - \alpha_Y Y - \gamma Y - \delta_Z ZY, \quad (16)$$

$$\frac{dS}{dt} = R\alpha_Y Y - \alpha_S S - \beta XS - \delta_Z ZS, \quad (17)$$

$$\frac{dG}{dt} = \gamma Y - \alpha_G G - \delta_Z ZG, \quad (18)$$

$$\frac{dZ}{dt} = \zeta(1 - Z)S - \alpha_Z Z. \quad (19)$$

$X$  en  $Y$  staan in dit stelsel nog steeds voor het aantal ongeïnfecteerde en geïnfecteerde rode bloedcellen, respectievelijk. Het aantal vrije merozoïten wordt beschreven door  $S$  en  $G$  beschrijft het aantal gametocyten.  $Z$  is toegevoegd aan het stelsel en staat dus voor de aangeboren immuniteit. Het lichaam heeft een vaste groep zogenaamde aangeboren immuun effectorcellen en in ons stelsel staat  $Z$  voor het gedeelte van die groep wat op een bepaald tijdstip  $t$  actief is.  $Z$  is dus een fractie van het totaal aantal immuun effectorcellen en dus altijd een getal tussen 0 en 1. De eerste term in Vergelijking 19 beschrijft de activering van het aangeboren immuunsysteem. We zien ook dat voor  $Z > 1$  geldt dat de eerste term negatief wordt, dus voor een afname van  $Z$  zorgt. De tweede term in Vergelijking 19 staat voor de deactivering van het aangeboren immuunsysteem.

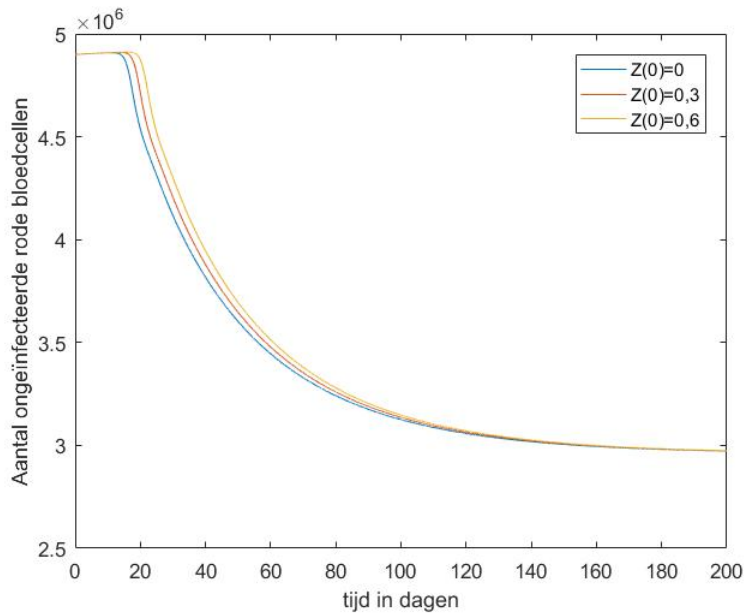
### 3.2.1 Numerieke oplossing

Net als bij het eerste model, gaan we dit stelsel oplossen met behulp van numerieke methoden. Hierbij is het weer nodig alle beginvoorwaarden van de verschillende variabelen vast te stellen. We kijken dus naar de waarden voor  $X(t), Y(t), Z(t), G(t)$  en nu ook  $Z(t)$  voor  $t = 0$ . Het aantal ongeïnfecteerde rode bloedcellen is op  $t = 0$ , het moment dat een ongeïnfecteerd persoon gestoken wordt, nog steeds gelijk aan 4,9 miljoen. Ook zijn er nog geen geïnfecteerde rode bloedcellen en nog geen gametocyten aanwezig. Het aantal merozoïten dat per steek wordt overgebracht is weer 120 duizend. Dus als fractie van de totale hoeveelheid bloed zijn dat er  $2,4 \cdot 10^{-2}$  per microliter. Als we kijken naar een ongeïnfecteerd persoon, die ook nog nooit geïnfecteerd is geweest, geldt dat de aangeboren immuniteit niet actief is op  $t = 0$ , dus  $Z(0) = 0$ . Dit geeft de

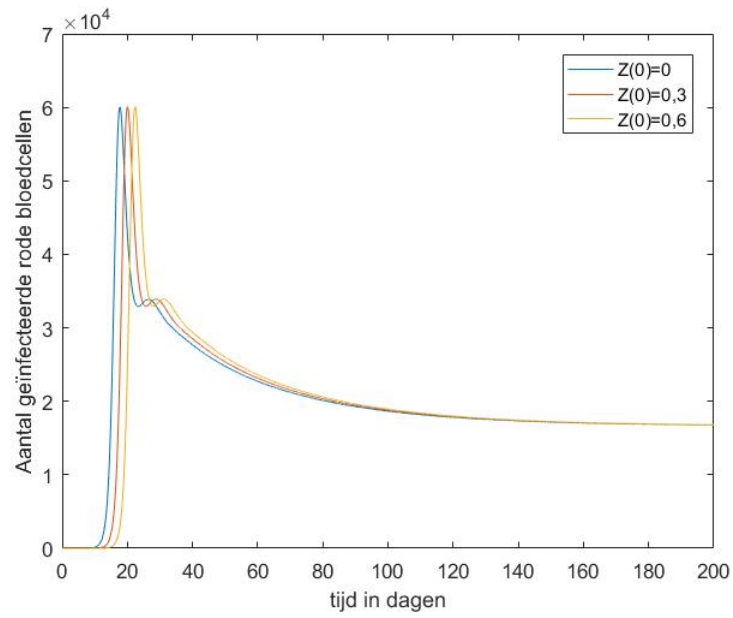
vector  $\mathbf{w}_0$  met beginvoorwaarden:

$$\mathbf{w}_0 = \begin{bmatrix} X(0) \\ Y(0) \\ S(0) \\ G(0) \\ Z(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4,9 \cdot 10^6 \\ 0 \\ 2,4 \cdot 10^{-2} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

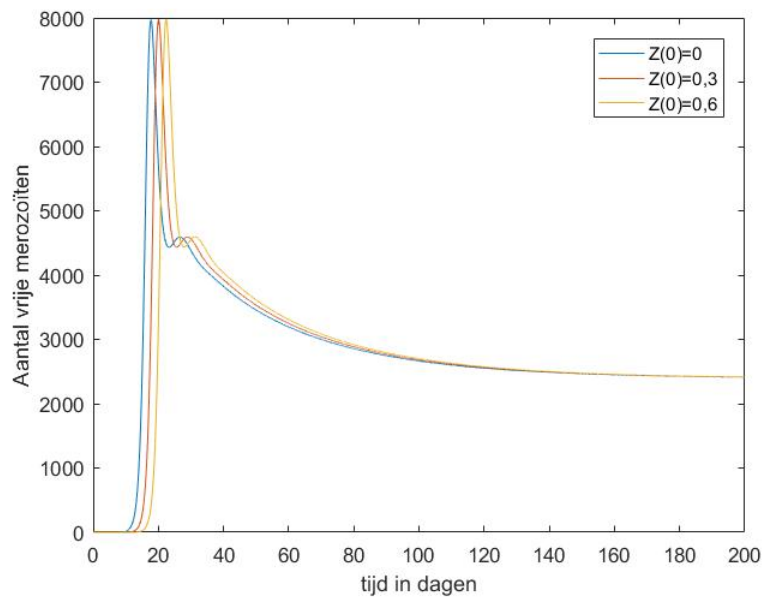
We kunnen nu een oplossing voor ons stelsel met bijbehorende beginvoorwaarden benaderen in MATLAB. In tegenstelling tot ons eerste model kijken we nu naar een periode van 200 dagen. Zoals gezegd gaan we ervan uit dat  $Z(0) = 0$ , maar om een idee te geven van de invloed van de aangeboren immuniteit op ons stelsel zijn ook de oplossingen gegeven voor  $Z(0) = 0,3$  en  $Z(0) = 0,6$ . In Figuur 5 tot en met 9 worden de oplossingen gegeven:



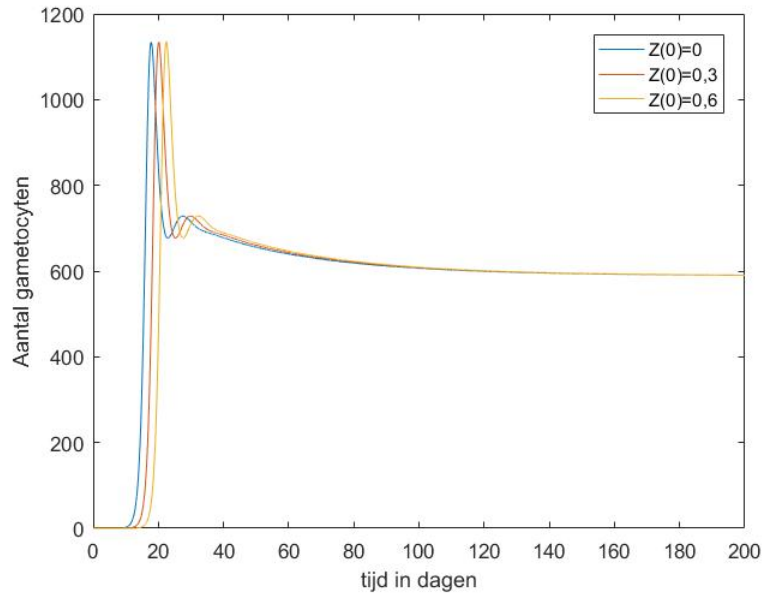
Figuur 5: Gedrag van het aantal ongeïnfekteerde rode bloedcellen per  $\mu\text{L}$  bloed



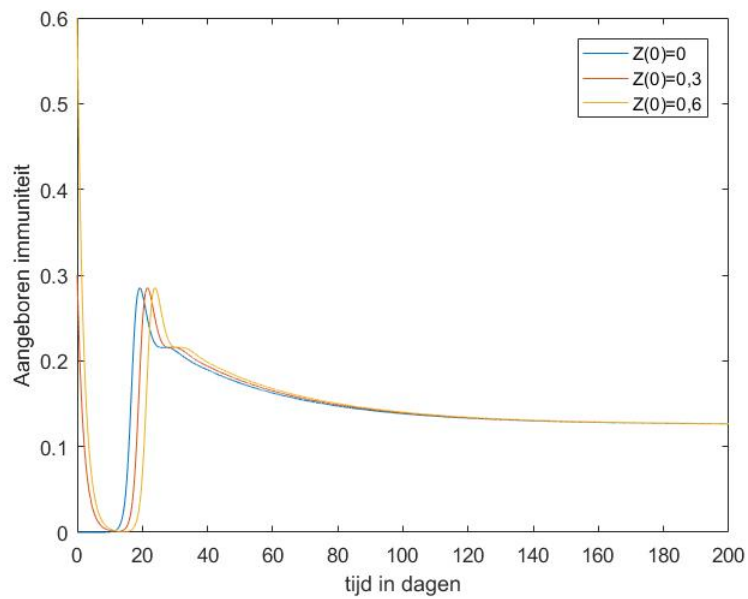
Figuur 6: Gedrag van het aantal geïnfekteerde rode bloedcellen per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 7: Gedrag van het aantal vrije merozoïten per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 8: Gedrag van het aantal gametocyten per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 9: Gedeelte actieve aangeboren immuniteit

In de figuren is te zien dat verschillende beginvoorwaarden voor  $Z$  dezelfde oplossingen geven, alleen met een kleine vertraging. We zien meteen een groot verschil met de oplossingen van het eerste stelsel uit Sectie 3.1.2. Er zijn een stuk minder oscillaties voordat er een evenwichtssituatie bereikt wordt en de oscillaties zijn ook wat minder regelmatig. Het stelsel gaat dus opnieuw richting een evenwichtssituatie, maar een stuk sneller dan in het vorige stelsel. De evenwichtssituatie wordt al na zo'n 180 dagen bereikt. Verder zien we wel dat het aantal gametocyten beperkt blijft (minder dan 1200 per microliter bloed), wat meer overeenkomt met de aanname dat gametocyten niet in extreem grote aantallen aanwezig zijn. In dat opzicht zien we dat we al meer naar een realistisch model gaan.

Net als bij het vorige model kunnen we weer kijken naar de stabiliteit van het evenwichtspunt dat bereikt wordt. We doen dit opnieuw door een schatting te maken van het evenwichtspunt en gebruik te maken van de functie 'fsolve'. We maken deze schatting met behulp van de Figuren 5 tot en met 9. Een schatting voor het evenwichtspunt  $\mathbf{w}^*$  is:

$$\mathbf{w}^* = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ S(t) \\ G(t) \\ Z(t) \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} 2,9 \cdot 10^6 \\ 1,7 \cdot 10^4 \\ 2400 \\ 600 \\ 0,12 \end{bmatrix}.$$

Met behulp van **fsolve** en deze schatting vinden we de volgende waarden voor het evenwichtspunt  $\mathbf{w}^*$ :

$$\mathbf{w}^* = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \\ S(t) \\ G(t) \\ Z(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2,96 \cdot 10^6 \\ 1,66 \cdot 10^4 \\ 2392 \\ 589 \\ 0,13 \end{bmatrix}.$$

Als we deze waarden weer invullen in de Jacobiaan dan vinden we de volgende vijf eigenwaarden van deze Jacobiaan:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &\approx -0,56 + 0i, \\ \lambda_2 &\approx -56,63 + 0i, \\ \lambda_3 &\approx -0,00665 + 0,071i, \\ \lambda_4 &\approx -0,00665 - 0,075i, \\ \lambda_5 &\approx -9570,55 + 0i. \end{aligned}$$

Voor alle eigenwaarden geldt weer dat  $\text{Re}(\lambda_i) < 0$ , dus het betreft een stabiel evenwicht.

### 3.3 Model met adaptieve immuniteit

Nu we in Sectie 3.1 een begin hebben gemaakt met ons model en in Sectie 3.2 de aangeboren immuniteit hebben toegevoegd, kunnen we nu ook gaan kijken naar de invloed van adaptieve immuniteit op ons model. De adaptieve immuniteit ontwikkelt zich soortspecifiek op het moment dat een parasiet het lichaam binnendringt. Deze ontwikkeling wordt automatisch in gang gezet door het immuunsysteem van de mens. De volgende vergelijking beschrijft het gedrag van de adaptieve immuniteit  $I$ :

$$\frac{dI}{dt} = \sigma I \left( \frac{S}{\theta + S} \right) - \alpha_I J (1 - \max(H_i, \lambda H_j)) I - \max(H_1, H_2) \cdot \psi J I \left( 1 - \left( \frac{C^k}{C^k + A^k} \right) \right), \quad (20)$$

met

$$\frac{dC}{dt} = H_i + \mu H_j. \quad (21)$$

Hierbij is  $A$  een parameter en  $C$  wordt beschreven door Vergelijking 21 en geeft aan in welk tempo de afname van adaptieve immuniteit door antigene variatie minder wordt. We zien dat als  $C$  groter wordt, de term  $\frac{C^k}{C^k + A^k}$  richting 1 gaat en dus gaat de laatste term van Vergelijking 20 naar 0. Dit is een verlies van adaptieve immuniteit door de antigene variatie. Dit wordt verklaard doordat de parasieten in het begin zeer snel kunnen wisselen van oppervlakte waardoor ze niet door het immuunsysteem herkend worden. Naarmate de tijd vordert, herkent het immuunsysteem steeds meer versies van de parasiet, waardoor de afname van de immuniteit door antigene variatie steeds kleiner wordt. Verder zijn  $H_i$  en  $J$  gedefinieerd als:

- $$H_i = \begin{cases} 1 & \text{bij aanwezigheid van soort } i \\ 0 & \text{anders} \end{cases}$$
- $$J = \begin{cases} 1 & \text{als } I \geq I_N \\ 0 & \text{anders} \end{cases}.$$

Aangezien we nog maar van één soort parasiet uitgaan geldt dat  $H_1 = 1$  en  $H_2 = 0$ .  $I_N$  staat voor de beginwaarde van de adaptieve immuniteit tegen een bepaald soort parasiet. De waarde van de adaptieve immuniteit kan niet onder deze waarde komen. In Vergelijking 20 is te zien dat als  $I$  onder de beginwaarde komt, dan worden de laatste twee termen - die voor een (verdere) afname van de immuniteit zorgen - gelijk aan 0. Als we deze informatie toepassen op Vergelijking 20 zien we dat in de tweede term  $(1 - \max(H_i, \lambda H_j))$  gelijk is aan 0 en in de laatste term is  $\max(H_1, H_2)$  gelijk aan 1. Als we de vergelijking vervolgens toevoegen aan ons stelsel differentiaalvergelijkingen

uit Sectie 3.2, krijgen we het volgende stelsel.

$$\frac{dX}{dt} = B - \alpha_X X - \beta X S, \quad (22)$$

$$\frac{dY}{dt} = \beta X S - \frac{1}{1 - e_i} \alpha_Y Y - \gamma Y - \delta_Z Z Y - \delta_I I Y, \quad (23)$$

$$\frac{dS}{dt} = R \alpha_Y (1 - \phi) Y - \alpha_S S - \beta X S - \delta_Z Z S - \delta_I I S \quad (24)$$

$$\frac{dG}{dt} = \gamma Y - \alpha_G G - \delta_Z Z G \quad (25)$$

$$\frac{dZ}{dt} = \zeta (1 - Z) S - \alpha_Z Z \quad (26)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma I \left( \frac{S}{\theta + S} \right) - \psi I I \left( 1 - \left( \frac{C^k}{C^k + A^k} \right) \right), \quad (27)$$

$$\frac{dC}{dt} = H_1. \quad (28)$$

### 3.3.1 Numerieke oplossing

We hebben nu dus een stelsel differentiaalvergelijkingen dat alle populaties en veranderingen beschrijft die te maken hebben met een malaria infectie. Ook nu willen we weer een oplossing van dit stelsel benaderen. Hiervoor bepalen we opnieuw eerst alle beginvoorwaarden, dus de waarden voor  $X(t), Y(t), Z(t), G(t), I(t)$  en  $C(t)$  voor  $t = 0$ . Een persoon die wordt geïnfecteerd heeft op tijdstip  $t = 0$  nog 4,9 miljoen ongeïnfecteerde rode bloedcellen en nog geen geïnfecteerde rode bloedcellen. Verder is het aantal merozoïten dat door een muggebeet wordt overgebracht weer ongeveer gelijk aan 120 duizend, wat neerkomt op  $2,4 \cdot 10^{-2}$  merozoïten per microliter bloed. De aangeboren immuniteit is op  $t = 0$  nog niet 'actief', dus  $Z(0) = 0$ . We gaan uit van een persoon die nog nooit geïnfecteerd is geweest, dus een persoon die nog geen adaptieve immuniteit heeft ontwikkeld tegen malaria parasieten. Dat zou betekenen dat  $I(0) = 0$ , maar als we kijken naar Vergelijking 27 zou dat betekenen dat  $I(t) = I(0) = 0$  voor alle  $t$ . Met andere woorden, de adaptieve immuniteit zou zich niet ontwikkelen. We hadden echter ook gezien dat  $J$  in Vergelijking 20 gedefinieerd is als:

$$J = \begin{cases} 1 & \text{als } I \geq I_N \\ 0 & \text{anders} \end{cases}.$$

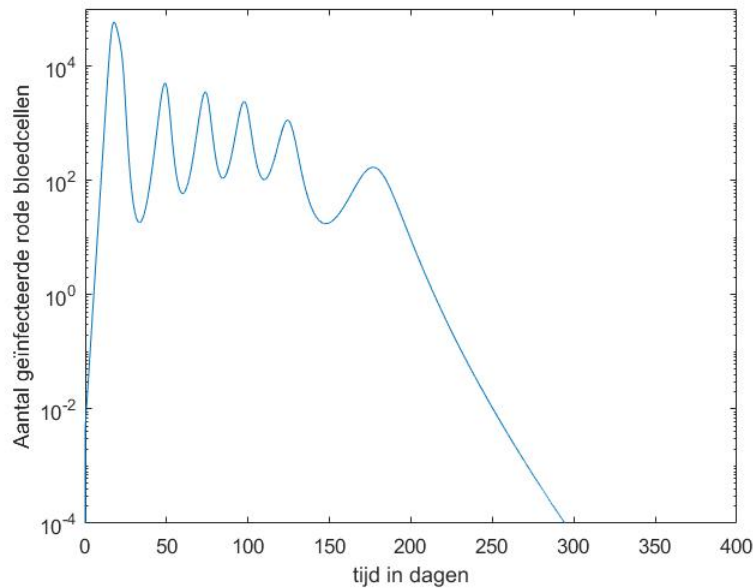
We hebben dus een minimale waarde  $I_N$  voor  $I(t)$ , die gelijk is aan de beginwaarde. We nemen  $I_N = 10^{-3}$  [3], dus  $I(0) = 10^{-3}$ . Verder neemt  $C(t)$  in dit geval linear toe



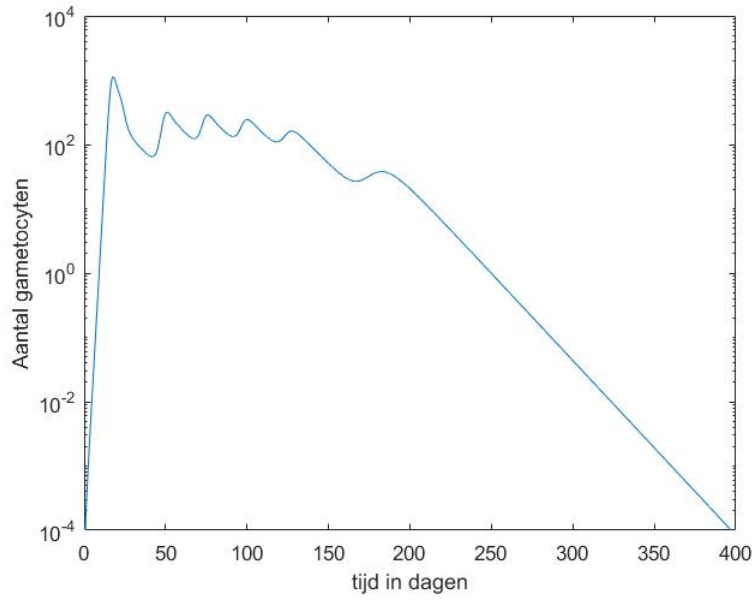
met  $C(0) = 0$ . Dit geeft ons de volgende vector  $\mathbf{w}_0$  met beginvoorwaarden:

$$\mathbf{w}_0 = \begin{bmatrix} X(0) \\ Y(0) \\ S(0) \\ G(0) \\ Z(0) \\ I(0) \\ C(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4,9 \cdot 10^6 \\ 0 \\ 2,4 \cdot 10^{-2} \\ 0 \\ 0 \\ 10^{-3} \\ 0 \end{bmatrix}.$$

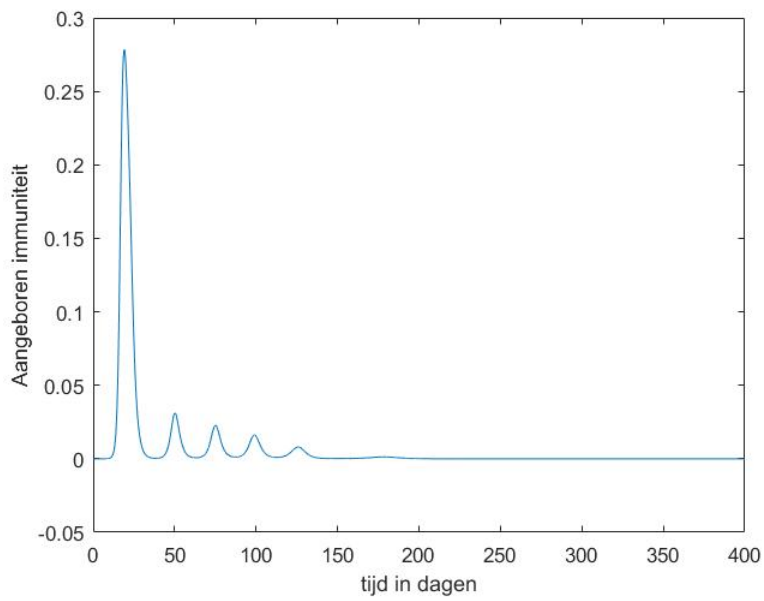
Met deze beginvoorwaarden en ons stelsel kunnen we met behulp van MATLAB weer een oplossing benaderen. We kijken naar een periode van 400 dagen. Vervolgens vergelijken we onze oplossing met de oplossing van Mary Bushman in haar artikel. We kijken naar de oplossing van het aantal geïnfecteerde RBC, het aantal gametocyten en de aangeboren en adaptieve immuniteit. We nemen nu een logaritmische schaal op de y-as voor de figuren voor het aantal geïnfecteerde RBC, gametocyten en de aangeboren immuniteit, zodat we de resultaten goed kunnen vergelijken met die van Bushman. De resultaten worden beschreven in Figuur 10 tot en met 13:



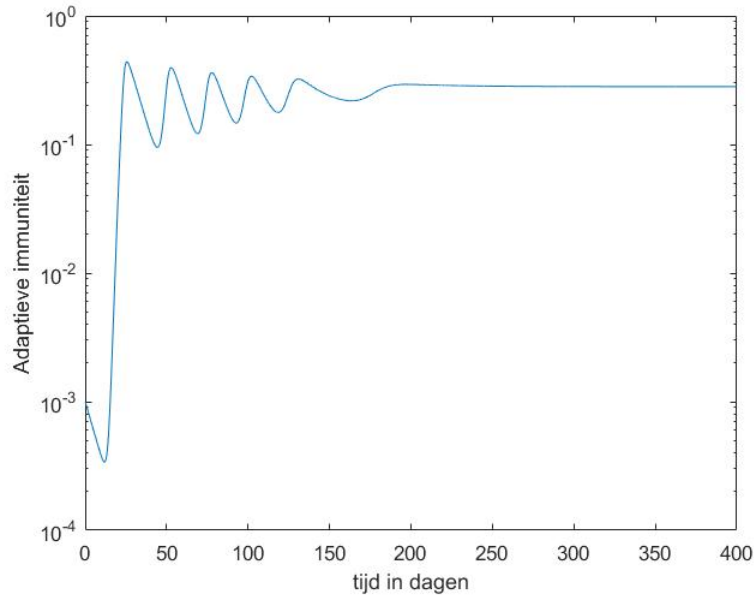
Figuur 10: Gedrag van het aantal geïnfecteerde rode bloedcellen per  $\mu\text{L}$  bloed



Figuur 11: Gedrag van het aantal gametocyten per  $\mu\text{L}$  bloed

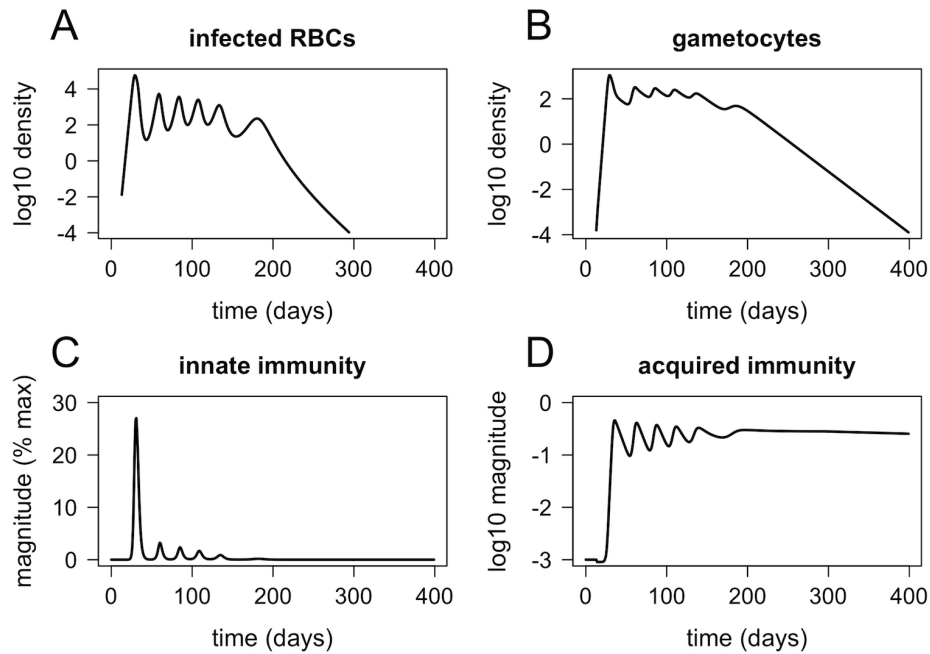


Figuur 12: Actieve gedeelte aangeboren immuniteit



Figuur 13: Actieve gedeelte van de adaptieve immuniteit

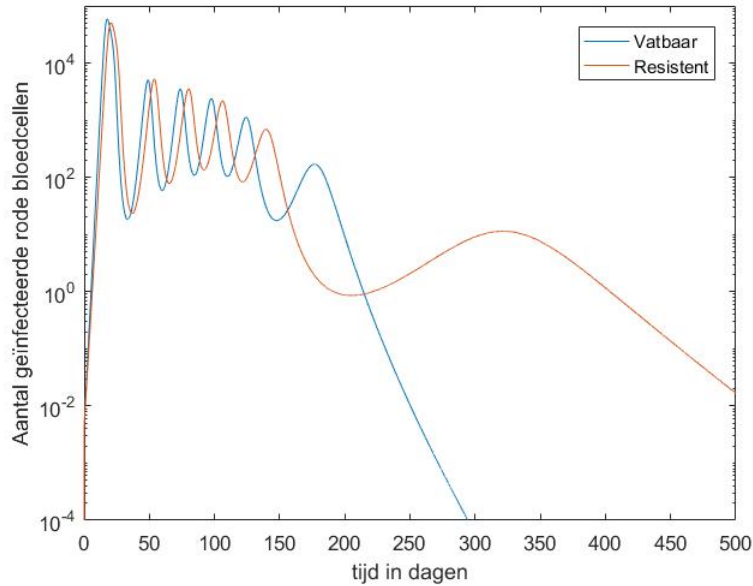
Als we onze oplossingen vergelijken met de oplossingen die Bushman beschrijft in haar artikel, die te zien zijn in Figuur 14, zien we dat de oplossingen overeenkomen. Wat opvalt is dat de bewegingen van het aantal gametocyten en van de adaptieve en aangeboren immuniteit de bewegingen van het aantal geïnfecteerde RBC volgen [2]. De pieken en dalen in de grafieken vallen min of meer tegelijk. We zien dat de adaptieve immuniteit oscilleert, maar blijft na iets meer dan 200 dagen constant. In de praktijk betekent dit dat het lichaam deze immuniteit ontwikkelt en bij een volgende infectie kan deze immuniteit meteen gebruikt worden om de parasieten aan te vallen.



Figuur 14: Resultaten voor het aantal geïnfecteerde RBC en gametocyten per  $\mu\text{L}$  bloed en het actieve deel van de immuniteit uit het artikel van Bushman [2]

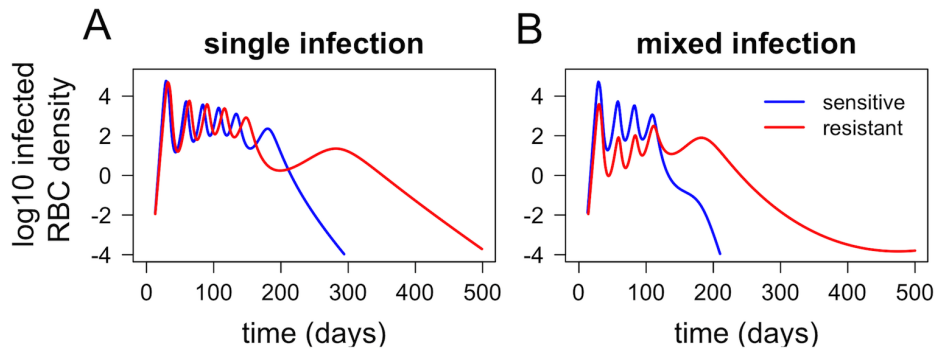
### 3.3.2 Resultaten voor infectie met resistente parasieten

In de afgelopen secties zijn we steeds uitgegaan van een besmetting van een persoon door maar één soort parasiet, namelijk de parasiet die vatbaar is voor medicijnen. Er is echter ook een soort die resistent is en daarmee bij het gebruik van medicijnen een voordeel heeft ten opzicht van de vatbare parasieten. In dit hoofdstuk zijn we er steeds vanuit gegaan dat er geen medicijnen gebruikt worden. Zowel de vatbare als resistente parasieten hebben dus vrij spel. De resistentie tegen medicijnen levert de parasieten echter wel een 'fitness cost' op, wat inhoudt dat ze zich minder snel kunnen vermenigvuldigen dan de vatbare parasieten. Deze fitness cost wordt in het model omschreven door de parameter  $\phi$ , die te vinden is in de eerste term van Vergelijking 24 in Sectie 3.3. Uit die term is ook makkelijk af te leiden dat een hogere fitness cost leidt tot een afname in de groei van nieuwe merozoïten. De fitness cost bedraagt voor de resistente parasieten ongeveer 10 procent [2]. We kunnen dit implementeren in ons stelsel uit Sectie 3.3, waarbij we nog steeds dezelfde beginwaarden gebruiken zoals omschreven in Sectie 3.3.1. We benaderen een oplossing voor het aantal geïnfecteerde RBC. De oplossing is te vinden in Figuur 15, waarbij de situatie van een infectie met alleen vatbare of alleen resistente parasieten wordt vergeleken. We kijken hierbij weer naar een periode van 500 dagen.



Figuur 15: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij een enkele infectie door vatbare of resistente parasieten

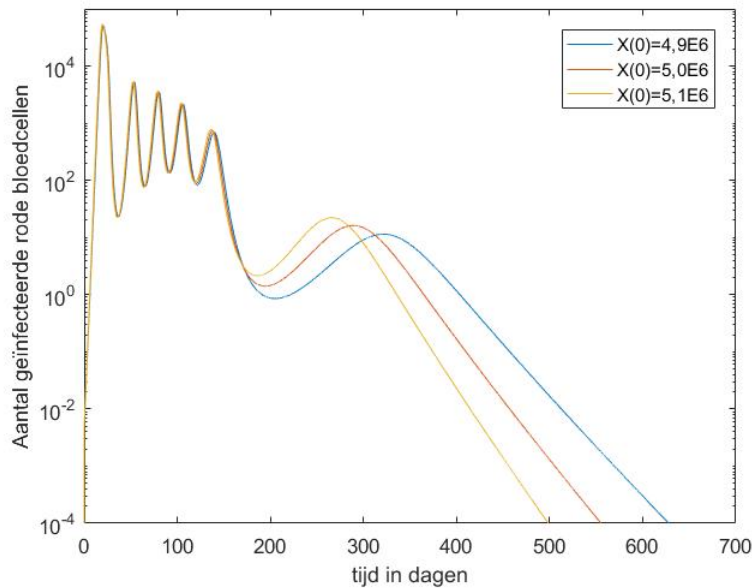
We kunnen onze resultaten vergelijken met de resultaten die Bushman geeft in haar artikel. Figuur 16A laat zien wat de resultaten zijn die Bushman heeft gevonden.



Figuur 16: Oplossingen van Bushman voor het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij een infectie met één soort parasiet (A) of twee soorten (B) [2]

We zien dat het gedrag van de geïnfecteerde RBC in het geval van een infectie door resistente parasieten in het begin min of meer hetzelfde is als in de situatie met vatbare parasieten, waarbij er een kleine vertraging zit in de situatie met resistente parasieten. Dit komt overeen met de resultaten van Bushman die te zien zijn in Figuur

16A. Wat opvalt is het verschil in de laatste piek van het aantal geïnfecteerde RBC in het geval van een resistente infectie. In ons model valt die piek iets later en bereikt het aantal geïnfecteerde RBC de grens van  $10^{-4}$  geïnfecteerde RBC per microliter bloed niet binnen 500 dagen. Aangezien we hetzelfde model gebruiken als Bushman met dezelfde parameters, zou dit verschil verklaard kunnen worden doordat Bushman andere beginwaarden heeft gebruikt. De meeste beginwaarden in het model zijn gelijk of nagenoeg gelijk aan 0, dus hierin is weinig variatie mogelijk. Alleen de beginwaarde voor het aantal ongeïnfecteerde RBC ( $X(0)$ ) kan nog variëren. Voor ons model zijn we steeds uitgegaan van 4,9 miljoen RBC per microliter bloed als beginwaarde. De schattingen over het totaal aantal rode bloedcellen lopen echter zeer uiteen - soms wel tot een miljoen cellen per microliter bloed - en verschillen gemiddeld ook nog per geslacht of leeftijd. Als we kijken naar een infectie met resistente parasieten en verschillende beginwaarden voor het aantal ongeïnfecteerde RBC, dan krijgen voor het aantal geïnfecteerde RBC voor de beginwaarden  $X(0) = 4,9 \cdot 10^6$ ,  $X(0) = 5,0 \cdot 10^6$  en  $X(0) = 5,1 \cdot 10^6$  de volgende oplossingen, die te zien zijn in Figuur 17.



Figuur 17: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij een enkele infectie door resistente parasieten met verschillende beginwaarden  $X(0)$

Hierbij zijn de andere beginwaarden hetzelfde gebleven zoals in Sectie 3.3.1. We zien dat het aantal geïnfecteerde RBC voor de verschillende beginwaarden in het begin bijna helemaal gelijkloopt. We zien dat een hoger aantal ongeïnfecteerde RBC ervoor zorgt dat het aantal geïnfecteerde RBC sneller de grens van  $10^{-4}$  geïnfecteerde RBC per microliter bloed bereikt. Voor  $X(0) = 5,1 \cdot 10^6$  gebeurt dit na ongeveer 500 dagen, wat het meest overeenkomt met het resultaat van Bushman in Figuur 16A. We kunnen

hieruit opmerken dat de beginwaarden een belangrijke rol spelen in het benaderen van een oplossing voor het model. We kunnen vanuit Figuur 17 ook opmaken dat personen die veel rode bloedcellen hebben, minder lang last hebben van infecties door malaria parasieten. In ons geval scheelt het tussen de laagste en hoogste beginwaarde voor  $X$  ruim 100 dagen.

We hebben in de afgelopen secties stap voor stap een model opgebouwd om het gedrag van verschillende populaties te voorspellen die te maken hebben met een malaria infectie. We hebben hierbij alleen gekeken naar infecties met een enkele soort parasiet: vatbaar of resistent. Om tot een realistischer beeld te komen van het gedrag van parasieten, zijn we ook benieuwd naar hoe de parasieten zich gedragen als er beide soorten in één persoon voorkomen. Verder gaan we ook kijken naar het effect van het gebruik van medicijnen op het gedrag van de infecties.

## 4 Model met infectie door vatbare en resistente parasieten

Nu we een model hebben wat rekening houdt met één soort parasiet, kunnen we ook gaan kijken naar een model waarin verschillende soorten parasieten voorkomen. Hierbij maken we onderscheid tussen vatbare en resistente parasieten. De reden dat we dit doen is dat we hiermee kunnen bekijken wat de invloed is van de soorten parasieten op de infectie en hoe deze verschillende soorten parasieten zich gedragen bij aanwezigheid van de ander. Verder speelt het ook een rol dat de adaptieve immuniteit die zich ontwikkelt tegen een bepaald soort parasiet, ook voor een deel effectief is tegen de andere soort. In deze sectie behandelen we het model waarbij één persoon besmet is met beide soorten parasieten.

### 4.1 Stelsel met vatbare en resistente parasieten

Het stelsel wat hoort bij het beschrijven van het gedrag van twee soorten parasieten in één persoon is het volledige stelsel zoals beschreven in Sectie 2. Het stelsel is van de volgende vorm:

$$\frac{dX}{dt} = B - \alpha_X X - \beta X(S_1 + S_2), \quad (29)$$

$$\frac{dY_i}{dt} = \beta X S_i - \frac{1}{1 - e_i} \alpha_Y Y_i - \gamma Y_i - \delta_Z Z Y_i - \delta_I (I_i + \omega_j I_j) Y_i, \quad (30)$$

$$\frac{dS_i}{dt} = R \alpha_Y (1 - \phi_i) Y_i - \alpha_S S_i - \beta X S_i - \delta_Z Z S_i - \delta_I (I_i + \omega_j I_j) S_i \quad (31)$$

$$\frac{dG_i}{dt} = \gamma Y_i - \alpha_G G_i - \delta_Z Z G_i \quad (32)$$

$$\frac{dZ}{dt} = \zeta (1 - Z) (S_1 + S_2) - \alpha_Z Z \quad (33)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \sigma I_i \left( \frac{S_i + \lambda S_j}{\theta + S_i + \lambda S_j} \right) - \alpha_I J_i (1 - \max(H_i, \lambda H_j)) I_i - \max(H_1, H_2) \cdot \psi J_i I_i \left( 1 - \left( \frac{C_i^k}{C_i^k + A^k} \right) \right), \quad (34)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = H_i + \mu H_j. \quad (35)$$

Dit stelsel lijkt erg op het stelsel wat we behandeld hebben in Sectie 3.3, waarbij uiteraard de resistente en adaptieve parasieten apart worden beschreven. In dit stelsel geldt  $(i, j) = (1, 2)$ , waarbij  $i$  en  $j$  staan voor de vatbare en resistente parasieten. Verder zien we bijvoorbeeld aan de laatste term van Vergelijking 30 en 31 en aan Vergelijking 34 dat parasiet  $j$  een rol speelt in de veranderingen van parasiet  $i$ . Parameters  $\mu$  en  $\lambda$  beschrijven de mate waarin verschillende soorten parasieten als het ware overlappen met elkaar. Dit speelt dus vooral een rol bij de adaptieve immuniteit, waarbij die immuniteit voor de ene soort dus ook zorgt voor een afname in de andere soort. De mate waarin dit gebeurt wordt beschreven door  $\omega_j$ . Voor  $\omega_j$  hebben we:  $\omega_j = 1 - (1 - \lambda)^{n_j}$  [3]. Hierbij staat  $n_j$  voor het aantal keer dat een persoon al eerder is blootgesteld aan



soort  $j$ , de huidige infectie meegerekend. Als we uitgaan van een persoon die nog nooit geïnfecteerd is geweest door soort  $j$ , is  $n_j$  dus 1 en zien we dat  $\omega_j$  gelijk is aan  $\lambda$  [3]. Verder is bekend dat resistente parasieten een fitness cost hebben ten opzichte van vatbare parasieten [2]. Deze fitness costs bedragen 10 procent. Dat betekent dat  $\phi$  voor de vatbare parasieten gelijk is aan 0 en voor de resistente parasieten gelijk is aan 0,1.

## 4.2 Numerieke oplossing voor model met infectie door vatbare en resistente parasieten

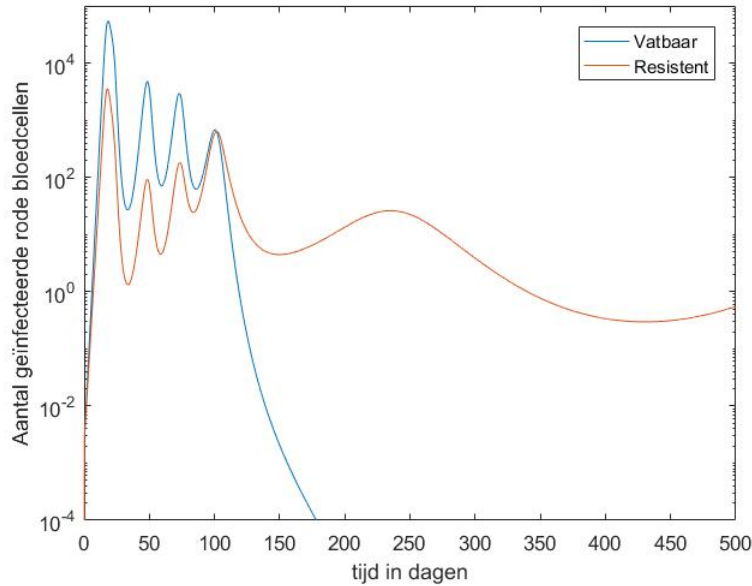
### 4.2.1 Beginwaarden

Met het volledige stelsel zoals beschreven wordt in Vergelijking 29 tot en met 35 hebben we alle aspecten die een rol spelen bij een malaria infectie in ons model verwerkt. Om een oplossing te benaderen voor ons stelsel is het nodig om de beginvoorwaarden van het stelsel te bepalen. We kijken nog steeds naar een infectie van één persoon, dus het totaal aantal rode bloedcellen wat ongeïnfecteerd is op  $t = 0$  is nog steeds gelijk aan 4,9 miljoen. Het aantal geïnfecteerde rode bloedcellen door een bepaald soort parasiet (vatbaar of resistent) en het aantal gametocyten is voor beide soorten gelijk aan 0, dus er geldt dat  $Y_{1,2}(0) = 0$  en  $G_{1,2}(0) = 0$ . Net zoals in de modellen in de afgelopen secties worden er per muggenbeet ongeveer 120 duizend merozoïten overgebracht, wat neerkomt op  $2,4 \cdot 10^{-2}$  merozoïten per microliter bloed. We nemen aan dat er evenveel merozoïten van beide soorten worden overgebracht. Dat betekent dat  $S_{1,2}(t)$  voor  $t = 0$  gelijk is aan  $1,2 \cdot 10^{-2}$ . We gaan uit van een persoon die nog nooit geïnfecteerd is geweest, dus er is nog geen aangeboren of adaptieve immuniteit aanwezig. Voor de aangeboren immuniteit geldt dat  $Z(0) = 0$  en de beginwaarde voor de adaptieve immuniteit is gelijk aan de minimale waarde voor  $I_{1,2}(t)$  die gelijk is aan  $I_N$ , waarbij  $I_N = 10^{-3}$ . Als laatste geldt dat  $C_{1,2}(0) = 0$ . Dit geeft ons de vector  $\mathbf{w}_0$  met de beginvoorwaarden:

$$\mathbf{w}_0 = \begin{bmatrix} X(0) \\ Y_{1,2}(0) \\ S_{1,2}(0) \\ G_{1,2}(0) \\ Z(0) \\ I_{1,2}(0) \\ C_{1,2}(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 4,9 \cdot 10^6 \\ 0 \\ 1,2 \cdot 10^{-2} \\ 0 \\ 0 \\ 10^{-3} \\ 0 \end{bmatrix}.$$

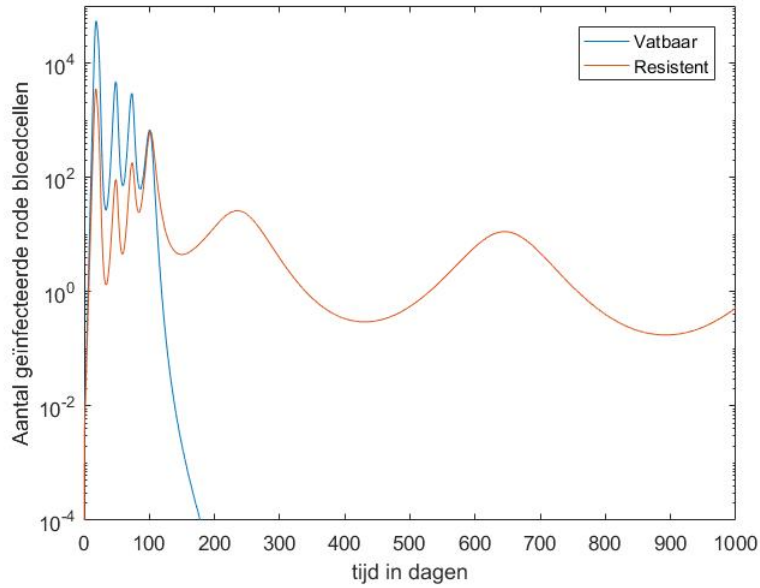
### 4.2.2 Resultaten infectie met vatbare en resistente parasieten

In Figuur 16B staan de resultaten van Bushman van een infectie waarbij er zowel resistente als vatbare parasieten worden overgedragen. Dit is het model zoals beschreven in Sectie 4.1 met de bijbehorende beginwaarden uit Sectie 4.2.1. Dit is het model waarin we het meest geïnteresseerd zijn, omdat dit het meest realistische beeld geeft van een malaria infectie. Figuur 18 geeft de oplossing van het stelsel van Sectie 4.1 met de beginwaarden uit Sectie 4.2.1 voor het aantal geïnfecteerde RBC, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen infecties door vatbare of resistente parasieten.



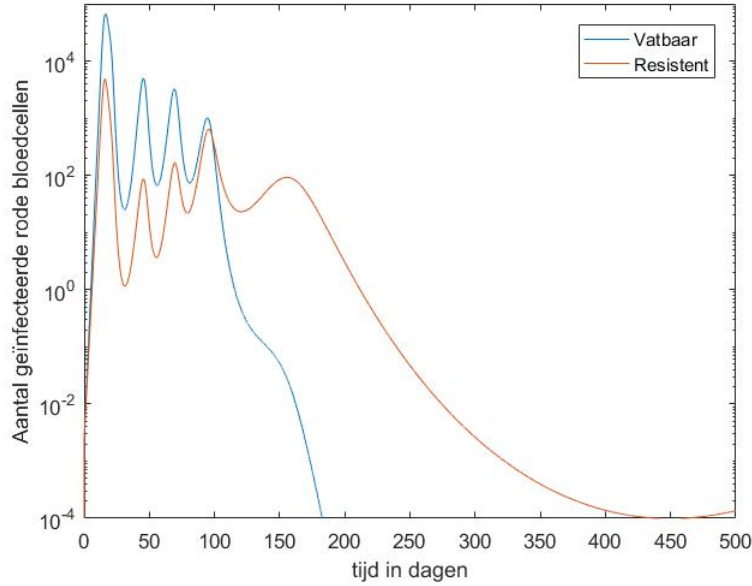
Figuur 18: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed

We zien dat het resultaat in het begin overeenkomt met de oplossingen uit het artikel van Bushman die staan in Figuur 16B. Het aantal RBC met een resistente infectie volgt het gedrag van het aantal RBC met een vatbare infectie, maar blijft daar in eerste instantie wel onder. Dit heeft te maken met de fitness cost van 10 procent die de resistente parasieten hebben. Verder zien we dat na zo'n 120 dagen het aantal door vatbare parasieten geïnfecteerde RBC sterk afneemt en na zo'n 175 dagen het aantal van  $10^{-4}$  per microliter bloed bereikt. Het aantal door resistente parasieten geïnfecteerde RBC piekt vervolgens nog rond de 250 dagen, net zoals te zien is in Figuur 16B. Die laatste piek wordt veroorzaakt doordat de vatbare parasieten zijn uitgestorven en de resistente parasieten daardoor geen concurrentie meer ondervinden. Beide soorten parasieten zijn immers op zoek naar RBC die nog niet geïnfecteerd zijn. Vervolgens lijkt het aantal RBC met een resistente infectie weer te stijgen. In Figuur 19 zien we dat het aantal geïnfecteerde RBC inderdaad weer stijgt na 500 dagen en vervolgens blijft oscilleren, als we kijken naar een langere periode van 1000 dagen. Dat houdt in dat de resistente infectie niet zal uitsterven door immuniteit die het lichaam aanmaakt.



Figuur 19: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed,  $t = 1000$

In onze resultaten in Figuur 18 maken de RBC met resistente infectie maar een kleine dip mee om aan het eind weer te stijgen. Dit is een verschil met de bevinding van Bushman, waar het aantal geïnfecteerde RBC na de laatste piek geleidelijk afneemt tot  $10^{-4}$  per microliter bloed. Dit verschil kan liggen aan het feit dat er andere beginwaarden zijn gebruikt. Als we voor  $X(0)$  bijvoorbeeld  $5,5 \cdot 10^6$  nemen krijgen we de resultaten zoals beschreven in Figuur 20.



Figuur 20: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed,  $X(0) = 5,5 \cdot 10^6$

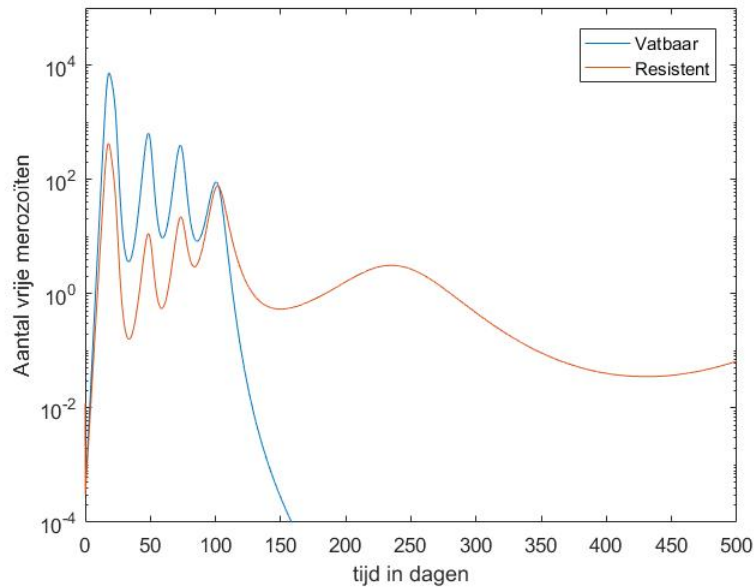
We zien dat dit resultaat meer overeenkomt met de oplossingen van Bushman in Figuur 16B. In dit geval neemt het aantal RBC met een resistente infectie geleidelijker af en gaat richting de  $10^{-4}$  per microliter. We zien wel dat er op het laatst nog een kleine stijging plaatsvindt, wat erop kan wijzen dat het aantal geïnfecteerde RBC weer toe gaat nemen.

Wat opvalt is dat in beide gevallen de resistente infectie, ondanks de fitness cost die de resistente parasieten hebben, significant langer duurt dan de vatbare infectie. Dit verschil in gedrag is een gevolg van de verschillen in de ontwikkeling van de adaptieve immuniteit tegen beide soorten. Als we kijken naar de vergelijking die het gedrag van de adaptieve immuniteit beschrijft, Vergelijking 36, zien we dat de groei van de adaptieve immuniteit afhankelijk is van het aantal vrije merozoïten  $S_{i,j}$ .

$$\frac{dI_i}{dt} = \overbrace{\sigma I_i \left( \frac{S_i + \lambda S_j}{\theta + S_i + \lambda S_j} \right)}^{\text{Groei van adaptieve immuniteit}} - \underbrace{\alpha_I J_i (1 - \max(H_i, \lambda H_j)) I_i}_{\text{Afname van adaptieve immuniteit}} - \underbrace{\max(H_1, H_2) \cdot \psi J_i I_i \left( 1 - \left( \frac{C_i^k}{C_i^k + A^k} \right) \right)}_{\text{Verlies van adaptieve immuniteit door antigene variatie}}, \quad (36)$$

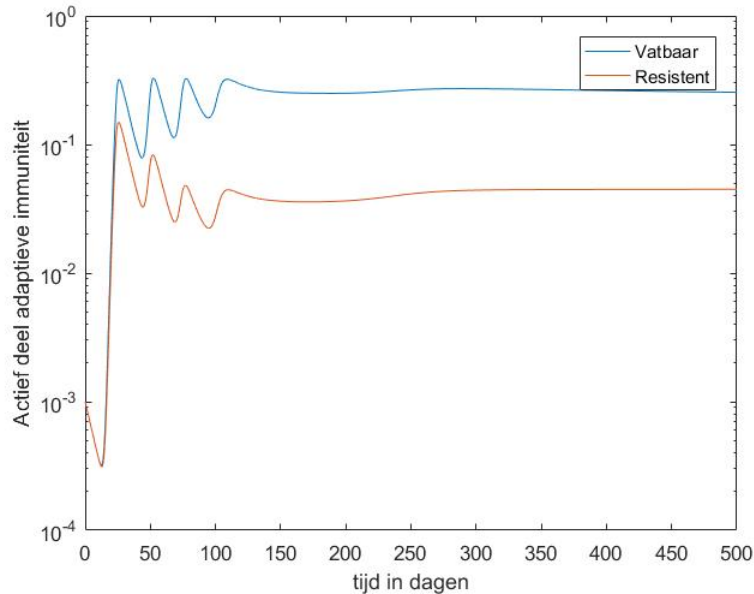
Als we dan kijken naar Figuur 21, waarin het gedrag van het aantal merozoïten wordt

beschreven, zien we dat de merozoïten min of meer hetzelfde gedrag vertonen als de geïnficeerde RBC in Figuur 18. Het aantal vatbare merozoïten is in het begin groter dan het aantal resistente tot het moment dat de vatbare merozoïten sterk afnemen in aantal en rond de 155 dagen het punt van  $10^{-4}$  per microliter bloed bereiken.



Figuur 21: Gedrag van het aantal vrije merozoïten per  $\mu\text{L}$  bloed

In Figuur 22 zien we dat het moment waarop het aantal vatbare merozoïten en het aantal vatbare infecties onder de RBC sterk afneemt, overeenkomt met het moment dat de adaptieve immuniteit richting zijn evenwicht gaat. Vanaf ongeveer 120 dagen zijn de schommelingen minimaal en verandert de adaptieve immuniteit nauwelijks meer. Doordat het aantal vatbare merozoïten steeds hoger was dan het aantal resistente merozoïten, heeft de immuniteit tegen de vatbare merozoïten zich meer ontwikkeld en heeft dus een stuk hogere waarde in zijn evenwicht. Dit verklaart ook waarom het aantal RBC met een vatbare infectie rond dat punt snel afneemt en de RBC met een resistente infectie nog blijven oscilleren in aantal.



Figuur 22: Gedrag van adaptieve immuniteit bij tweede infectie

Het resultaat in deze sectie laat zien dat de resistente parasieten niet per se een nadeel ondervinden van de fitness cost die ze hebben. Doordat ze in aantal minder groot worden dan de vatbare parasieten blijft de ontwikkeling van de adaptieve immuniteit specifiek tegen de resistente parasieten ook achter. Op het moment dat de vatbare parasieten zijn uitgestorven, hebben de resistente parasieten geen last meer van een concurrentiestrijd om RBC te infecteren. De adaptieve immuniteit tegen de resistente parasieten is niet goed genoeg ontwikkeld om de parasieten uit te laten sterven, waardoor ze nog lang aanwezig blijven in het bloed. We zijn in deze sectie uitgegaan van een persoon die nog niet eerder geïnfecteerd is geweest en ook zijn we ervanuit gegaan dat er geen medicijn gebruikt wordt. In de volgende secties zullen we kijken naar het gedrag van een infectie op het moment dat er wel een medicijn is of wanneer een persoon al wel eerder geïnfecteerd is geweest.

### 4.3 Resultaten bij gebruik andere numerieke methoden

Zoals gezegd hebben we een numerieke methode gebruikt om een oplossing te benaderen voor het stelsel uit Sectie 4.1 met de beginwaarden uit Sectie 4.2.1. We hebben hiervoor de functie 'ode45' in het programma MATLAB gebruikt. Deze functie komt voort uit de Runge-Kuttamethode voor het oplossen van beginwaardeproblemen. Deze methode is echter niet de enige methode voor het oplossen van een beginwaardeprobleem. In deze sectie gaan we kijken naar twee andere numerieke methoden voor het benaderen van een oplossing van ons stelsel.

### 4.3.1 Voorwaartse Eulermethode

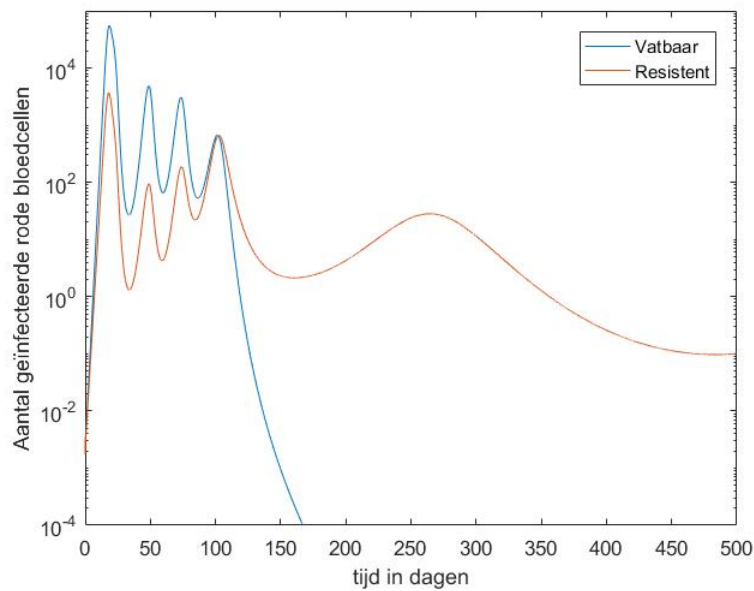
In deze sectie gaan we een oplossing voor ons stelsel benaderen door gebruik te maken van de *voorwaartste Eulermethode*. De numerieke benadering voor de oplossing op  $t_{n+1}$  wordt gegeven door  $\mathbf{w}_{n+1}$ , met:

$$\mathbf{w}_{n+1} = \mathbf{w}_n + \Delta t \mathbf{f}(t_n, \mathbf{w}_n).$$

Hierbij is ons stelsel omgeschreven naar vectorvorm, met  $\mathbf{f}(t, \mathbf{y})$  gedefinieerd als:

$$\frac{d}{dt} \mathbf{y} = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}), \quad \text{met } \mathbf{y} := \begin{bmatrix} X(t) \\ Y_{1,2}(t) \\ S_{1,2}(t) \\ G_{1,2}(t) \\ Z(t) \\ I_{1,2}(t) \\ C_{1,2}(t) \end{bmatrix}.$$

Als we voor  $\Delta t$  0,025 nemen, krijgen we een oplossing voor ons stelsel zoals beschreven in Figuur 23



Figuur 23: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per microliter bloed, voorwaartse Eulermethode

We zien dat deze resultaten wat verschillen van de resultaten die we krijgen bij gebruik van de `ode45` functie, wat te zien is in Figuur 18. De cellen met een vatbare

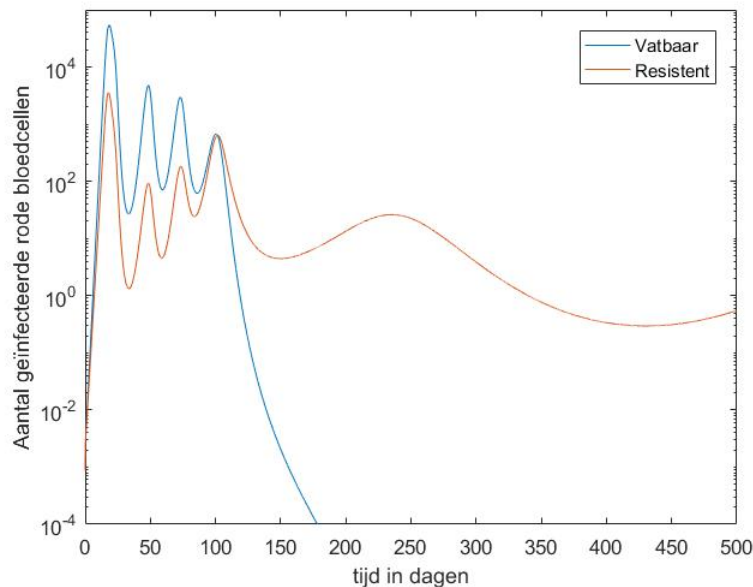
infectie sterven iets eerder uit en het aantal cellen met een resistente infectie ligt lager op het tijdstip  $t = 500$ . Verder kunnen kijken naar hoe lang beide methoden erover doen om tot een oplossing te komen. We zien dat het bij de voorwaartse Eulermethode 1,13926 seconde duurt om tot een oplossing te komen en met de **ode45** doet het programma er 0,7332 seconde over. De laatste is dus iets sneller, maar het verschil is minimaal. In de volgende sectie gaan we naar een derde numerieke methode kijken: de zogenaamde 'modified Eulermethode'.

### 4.3.2 Modified Eulermethode

In deze sectie gaan we zoals gezegd kijken naar een derde numerieke methode om een oplossing te benaderen voor ons stelsel. Deze methode heet de modified Eulermethode en maakt deels gebruik van de voorwaartse Eulermethode. Voor de numeriek benadering van de oplossing op het tijdstip  $t_{n+1}$ , die wordt gegeven door  $\mathbf{w}_{n+1}$ , hebben we:

$$\begin{aligned}\mathbf{w}_{n+1}^* &= \mathbf{w}_n + \Delta t \mathbf{f}(t_n, \mathbf{w}_n), \\ \mathbf{w}_{n+1} &= \mathbf{w}_n + \frac{\Delta t}{2} (\mathbf{f}(t_n, \mathbf{w}_n) + \mathbf{f}(t_{n+1}, \mathbf{w}_{n+1}^*)).\end{aligned}$$

Hierbij is  $\mathbf{f}$  hetzelfde gedefinieerd als in Sectie 4.3.1. We nemen voor de tijdstap  $\Delta t$  weer 0,025 en we vinden de resultaten die worden weergegeven in Figuur 24.

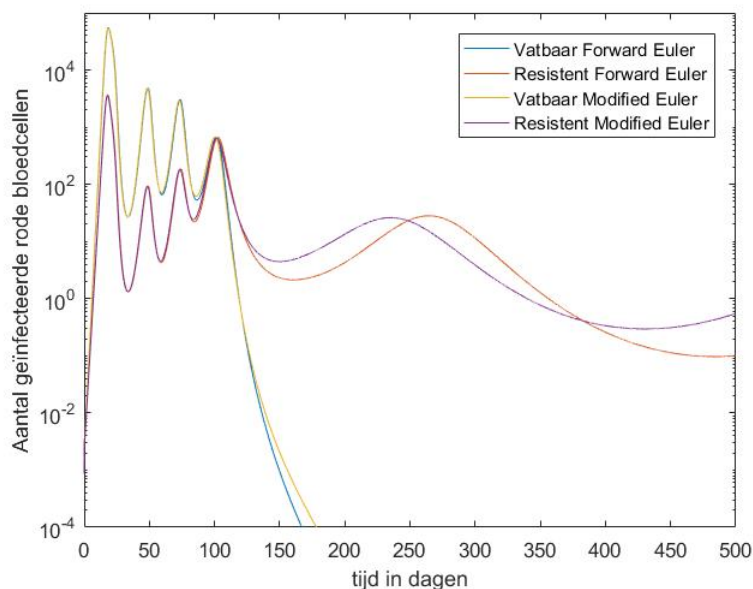


Figuur 24: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed, modified Eulermethode

Bij deze resultaten zien we met het blote oog geen verschil met de resultaten bij



gebruik van **ode45** (Figuur 18). Als we de resultaten van beide Eulermethoden over elkaar heen leggen zien we dat het verschil vooral aan het eind duidelijk wordt. Dit is te zien in Figuur 25.



Figuur 25: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed, voorwaartse en modified Eulermethode

Als we kijken naar de tijd die het kost om tot de resultaten te komen bij gebruik van de modified Eulermethode, zien we dat die 1,2016 seconde bedraagt. Dit is dus ongeveer evenveel als bij de voorwaartse Eulermethode.

### 4.3.3 Foutschatting

Om een schatting te maken van de numerieke fout van beide Eulermethoden gebruiken we 'Richardson's extrapolation'. Als  $w_{N/4}^{4\Delta t}$  staat voor de benadering van een gezochte waarde  $y(t)$ , die berekend is op  $N/4$  tijdstappen van lengte  $4\Delta t$ , dan kunnen we de orde van de fout  $p$  benaderen met de volgende formule:

$$\frac{w_{N/2}^{2\Delta t} - w_{N/4}^{4\Delta t}}{w_N^{\Delta t} - w_{N/2}^{2\Delta t}} = 2^p.$$

Als de gevonden orde van de fout  $p$  overeenkomt met de verwachte orde dan kan er een goede foutschatting worden gemaakt. Bij een tijdstap van 0,025 zijn er in totaal  $\frac{500}{0,025} = 20.000$  stappen. We krijgen de volgende resultaten voor  $w_N^{\Delta t}$  kijken naar het aantal rode bloedcellen met een resistente infectie op  $t = 500$ :

$\Delta t$	Voorwaartse Euler		Modified Euler	
	$w_N^{\Delta t}$	$2^p$	$w_N^{\Delta t}$	$2^p$
0,025000	0.100176	-	0,549870	-
0,012500	0,236194	-	0,551015	-
0,006250	0,362937	1,07318	0,551254	4,79
0,003125	0,448162	1,48716	0,551287	7,2

We zien dat we voor beide methoden niet echt een eenduidige orde aan kunnen wijzen. Theoretisch gezien zou de orde bij het gebruik van de voorwaartse Eulermethode gelijk moeten zijn aan 1, dus  $2^p$  gelijk aan 2. We zien dat de waarde van  $2^p$  eerst nog een stuk kleiner is, maar wel richting de 2 gaat. Dat wijst erop dat de stapgrootte nog kleiner moet om een goede benadering te krijgen. Hoe kleiner de stapgrootte echter wordt, hoe meer iteraties er moeten worden uitgevoerd. Dat zorgt ervoor dat de methode niet echt efficiënt meer is. Bij een stapgrootte van 0,003125 doet het programma er al meer dan 120 seconde over. De theoretische waarde van de orde van de fout bij gebruik van de modified Eulermethode is 2. Ook dit komt niet helemaal overeen met de gevonde waarden. In ons geval is de fout zelfs van een hogere orde. Omdat de waarden van de orde voor de fout dus niet helemaal overeenkomen met de theorie is het lastig om een schatting te maken van de fout. We zouden de stapgrootte nog kleiner kunnen maken, maar dat zorgt ervoor dat het programma te veel iteraties moet doen, wat veel tijd kost. De waarde voor het aantal door resistente parasieten geïnfecteerde RBC op tijdstip  $t = 500$  is bij gebruik van **ode45** gelijk aan 0,551318. We zien dat deze waarde sterk overeenkomt met de waarde die we vonden met de modified Eulermethode. Er is wel een verschil met de waarde die werd gevonden met behulp van de voorwaartse Eulermethode, maar we zien dat die waarde ook die richting op gaat als de stapgrootte kleiner wordt.

We kunnen dus concluderen dat de modified Eulermethode het meest overeenkomt met **ode45**. Als we de stapgrootte kleiner maken, wordt de methode accurater, maar het kost ook veel meer tijd om de berekeningen te doen. We zien dat de we bij het gebruik van functie **ode45** het meest efficiënt tot een oplossing kunnen komen.

## 5 Model voor gedrag van de infectie bij het toedienen van medicijnen

In het model wat beschreven wordt in Sectie 4 wordt er uitgegaan van een infectie door malaria parasieten in één persoon, waarbij er zowel parasieten aanwezig zijn die vatbaar zijn voor medicijnen als parasieten die resistent zijn. Hierbij is er een verschil tussen de verschillende soorten in het feit dat de resistente parasieten een fitness cost hebben ten opzichte van de vatbare. Dit houdt in dat de resistente parasieten zich minder snel kunnen vermenigvuldigen dan de vatbare parasieten. In Figuur 18 is te zien dat deze fitness cost ervoor zorgt dat de door resistente parasieten geïnfecteerde RBC weliswaar in aantal in het begin achter blijven bij de RBC die zijn geïnfecteerd door vatbare parasieten, maar door het achterblijven van de ontwikkeling van de adaptieve immuniteit (Figuur 22) duurt de infectie door resistente parasieten wel langer. In Sectie 4 gingen we ook uit van een persoon die nog niet eerder geïnfecteerd is geweest en waarbij er nog geen medicijnen werden toegediend. In deze sectie gaan we kijken naar het gedrag van de geïnfecteerde rode bloedcellen, op het moment dat er wel een medicijn beschikbaar is en toegediend wordt. Dit medicijn heeft dus alleen invloed op de vatbare parasieten. Op het moment dat er een medicijn wordt toegediend, verandert er wat aan het gedrag van de vatbare parasieten. We hebben de volgende vergelijking (Vergelijking 37) voor het aantal RBC wat geïnfecteerd is:

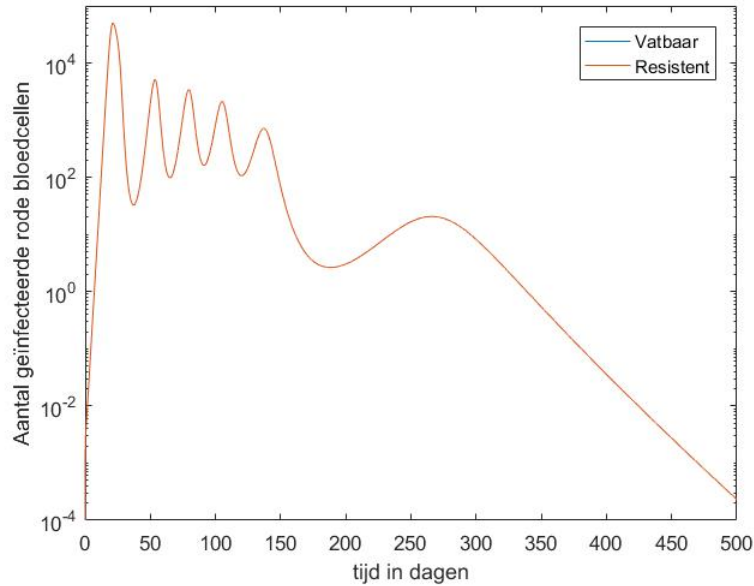
$$\frac{dY_i}{dt} = \underbrace{\beta X S_i}_{\text{Infectie van RBC door merozoïten}} - \underbrace{\left(\frac{1}{1-e_i}\right) \alpha_Y Y_i}_{\text{Sterfte van geïnfecteerde RBC}} - \underbrace{\gamma Y_i}_{\text{Productie van gametocyten}} - \underbrace{\delta_Z Z Y_i}_{\text{Sterfte door aangeboren immuniteit}} - \underbrace{\delta_I (I_i + \omega_j I_j) Y_i}_{\text{Sterfte door adaptieve immuniteit}}. \quad (37)$$

We zien dus dat in de tweede term van Vergelijking 37 omschreven wordt hoe het stelsel verandert op het moment dat er medicijnen worden toegediend. Bij geen gebruik van medicijnen is  $e_i$  gelijk aan 0 voor  $i = (1, 2)$ . De breuk  $\left(\frac{1}{1-e_i}\right)$  is gelijk aan 1 en de sterfte van het aantal geïnfecteerde RBC door zowel vatbare als resistente parasieten is gelijk aan de natuurlijke sterfte van deze cellen. Op het moment dat er een medicijn wordt toegediend, heeft dit vanzelfsprekend alleen invloed op de vatbare parasieten.  $e_2$  blijft hierbij gelijk aan 0 en  $e_1$  verandert naar 0,95 [3]. Dat betekent dat de sterfte van RBC met een vatbare infectie 20 keer zo groot wordt. De verwachting is dat de vatbare parasieten snel uit zullen sterven, waardoor de resistente parasieten geen last meer hebben van concurrentie van de vatbare parasieten. We gaan kijken naar wat de invloed is van het toedienen van medicijnen op verschillende momenten in de infectie. In deze sectie gebruiken we weer het model en de bijbehorende beginwaarden zoals beschreven in Sectie 4.

### 5.1 Preventief medicijn, toegediend op $t = 0$

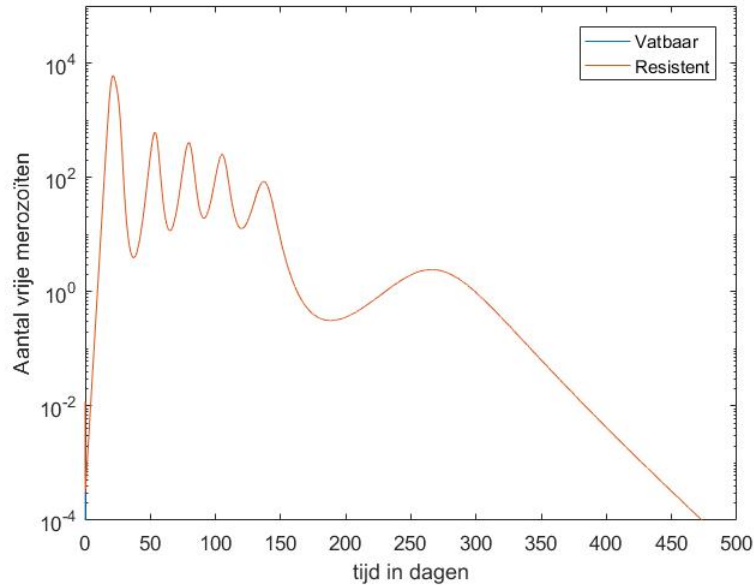
We veronderstellen dat er een medicijn beschikbaar is en dat dit medicijn preventief wordt toegediend bij een persoon. Dit betekent dat wanneer een persoon wordt geïn-

fecteerd, de vatbare parasieten meteen uit zullen sterven en de resistente parasieten als het ware vrij spel hebben. We nemen het moment van toedienen gelijk aan  $t = 0$ , dus wanneer de infectie begint. In Figuur 26 is te zien wat het gedrag is van de geïnfecteerde RBC op het moment dat er preventief een medicijn wordt toegediend.



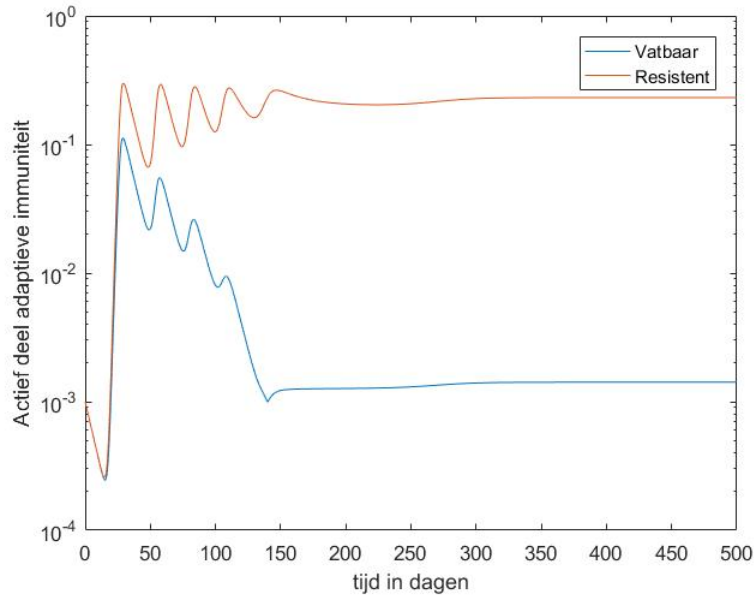
Figuur 26: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij preventief medicijngebruik op  $t = 0$

In Figuur 26 is goed te zien dat de lijn van de geïnfecteerde RBC ontbreekt, wat betekent dat er op geen enkel moment meer dan  $10^{-4}$  vatbare infecties per microliter bloed zijn onder de RBC. Dit is een logisch gevolg van het preventief toedienen van een medicijn. De resistente parasieten hebben vervolgens vrij spel bij het infecteren van RBC en het valt op dat de infecties door de resistente parasieten hetzelfde gedrag vertonen als in de situatie waarbij een persoon alleen geïnfecteerd is door resistente parasieten. Dit is te zien in Figuur 15. We zien dat het aantal geïnfecteerde RBC rond de 275 nog een laatste piek heeft en vervolgens langzaam afneemt richting de  $10^{-4}$  geïnfecteerde cellen per microliter bloed. Het verschil in de situatie zonder medicijnen uit Figuur 18 is dat de resistente parasieten nu wel uitsterven, wat te zien is in Figuur 27.



Figuur 27: Gedrag van het aantal vrije merozoïten per  $\mu\text{L}$  bloed bij preventief medicijngebruik op  $t = 0$

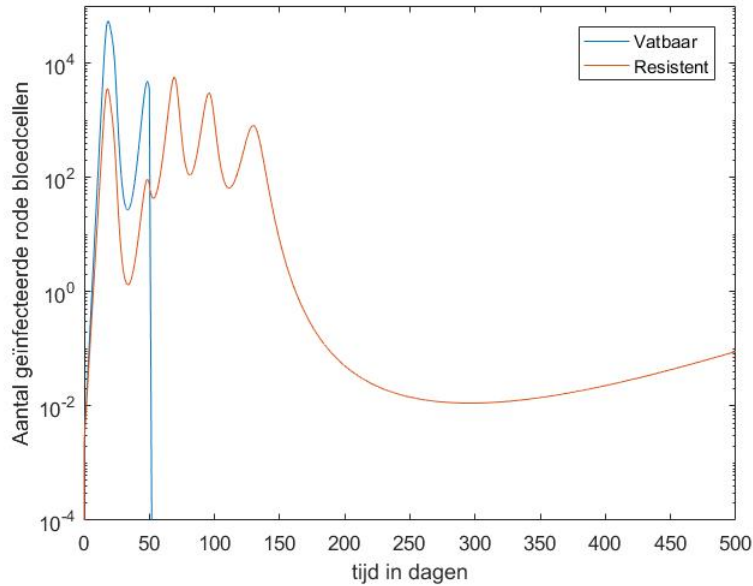
Dit is te verklaren doordat we zien dat het aantal resistente merozoïten in de situatie met preventief medicijngebruik (Figuur 27) een stuk hoger ligt dan in de situatie zonder medicijngebruik (Figuur 21). Zoals eerder gesteld is de ontwikkeling van de adaptieve immuuniteit afhankelijk van het aantal vrije merozoïten. In Figuur 28 zien we dan ook dat de adaptieve immuuniteit tegen resistente parasieten zich beter ontwikkelt en een hoger evenwicht bereikt in het geval van preventief medicijngebruik dan in de situatie zonder medicijnen (Figuur 22).



Figuur 28: Gedrag van adaptieve immuniteit bij preventief medicijngebruik op  $t = 0$

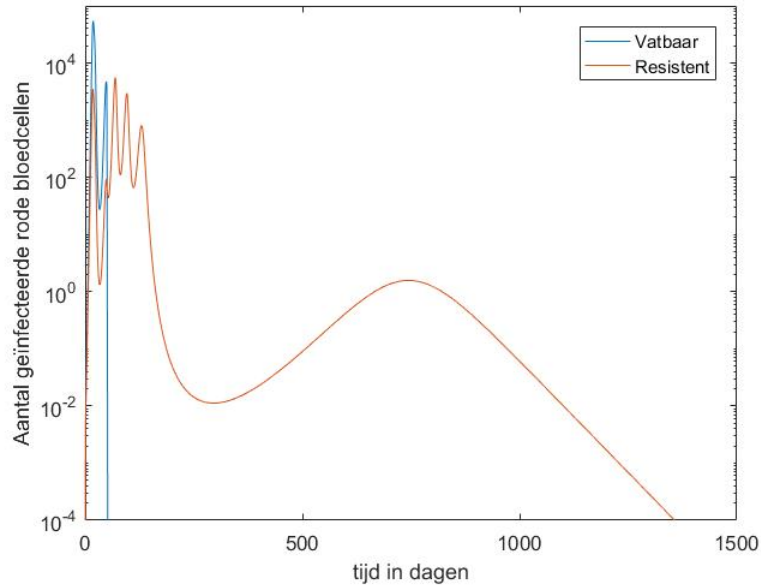
## 5.2 Medicijn toegediend op $t = 50$

In deze sectie gaan we kijken naar wat er gebeurt met het aantal geïnfecteerde RBC wanneer er op een later moment een medicijn wordt toegediend. In dit geval is dat na 50 dagen, dus op  $t = 50$ . Figuur 29 laat zien wat het gedrag is van het aantal geïnfecteerde RBC.



Figuur 29: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij medicijngebruik op  $t = 50$

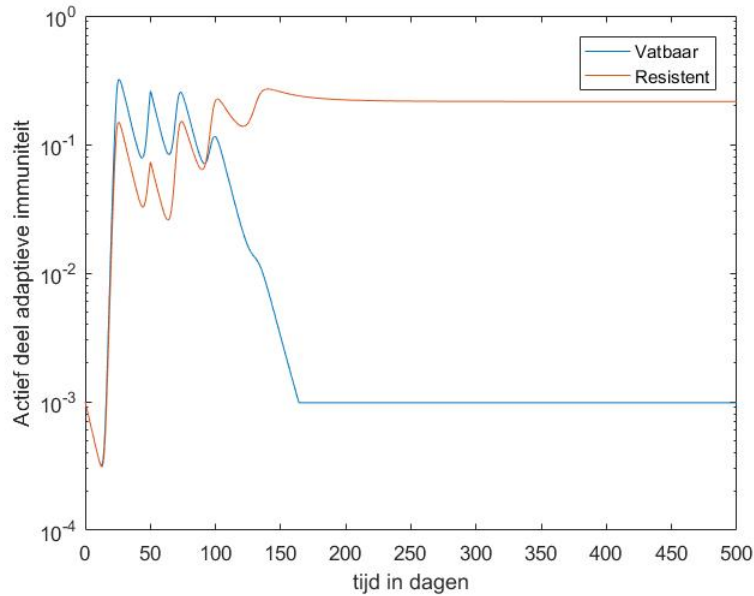
We zien dat de eerste 50 dagen het gedrag hetzelfde is als in de situatie waarin er geen medicijnen worden gebruikt, wat te zien is in Figuur 18. Na 50 dagen wordt er een medicijn toegediend en we zien dat dit ervoor zorgt dat het aantal RBC wat is geïnfecteerd door vatbare parasieten vrijwel meteen afneemt tot  $10^{-4}$  per microliter bloed. Vanzelfsprekend hebben de medicijnen geen invloed op de resistente parasieten. Door het wegvallen van de vatbare parasieten hebben de resistente parasieten geen last meer van concurrentie, wat meteen resulteert in een toename van het aantal geïnfecteerde RBC. Na ongeveer 150 dagen bereikt het aantal geïnfecteerde RBC zijn laatste piek, waarna de aantallen afnemen, maar rond de 300 dagen wel weer gaan stijgen. Als we kijken naar een wat langere periode van 1500 dagen (Figuur 30) zien we dat er nog één piek is van het aantal geïnfecteerde RBC, maar dat de infectie uiteindelijk wel uitsterft.



Figuur 30: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RB per  $\mu\text{L}$  bloed bij medicijngebruik op  $t = 50$ , periode van 1500 dagen

In Figuur 31 zien we de adaptieve immuniteit wat langzamer op gang komt en het evenwicht ligt wat lager dan in de situatie van preventief medicijngebruik (Figuur 28), maar wel een stuk hoger dan wanneer er geen medicijn wordt gebruikt zoals in Figuur 22. Dit verklaart waarom de infectie langer duurt dan bij het preventieve medicijngebruik, maar wel uitsterft in tegenstelling tot de situatie zonder medicijnen.

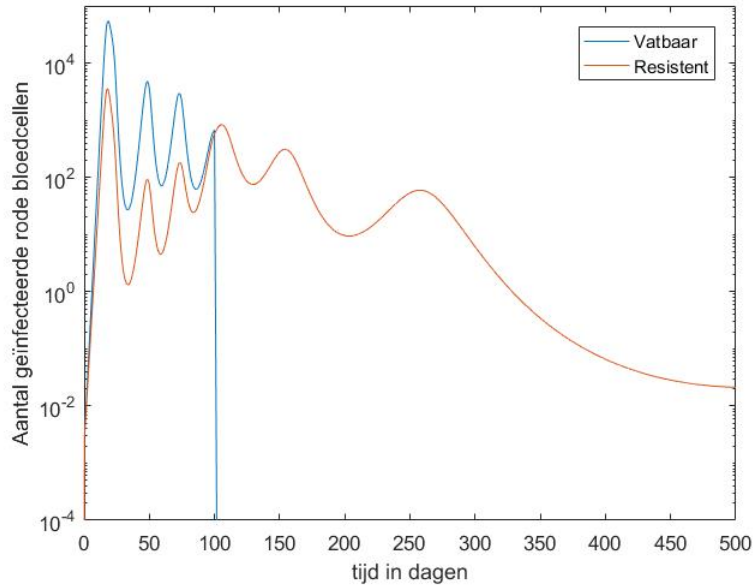




Figuur 31: Gedrag van adaptieve immuniteit bij medicijngebruik op  $t = 50$

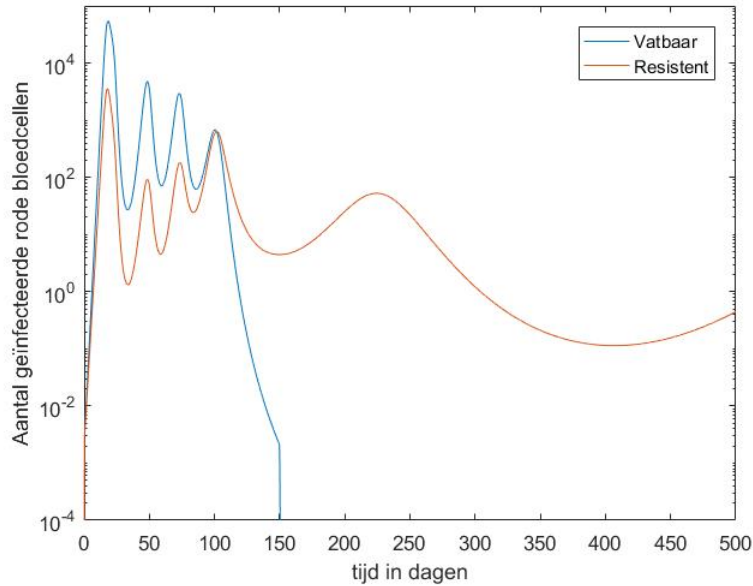
### 5.3 Medicijn gebruik op $t = 100$ en $t = 150$

Nu we hebben gezien wat er gebeurt op het moment dat we een medicijn toedienen voor de infectie begint op  $t = 0$  of na 50 dagen op  $t = 50$ , kijken we ook nog wat er gebeurt als er nog later een medicijn wordt toegediend. In Figuur 32 en Figuur 33 staan de resultaten van het gedrag bij het toedienen van een medicijn na 100 en 150 dagen, respectievelijk.



Figuur 32: Gedrag van het aantal geïnfekteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij medicijngebruik op  $t = 100$

We zien dat in beide situaties het gedrag van het aantal geïnfekteerde RBC voor het medicijngebruik gelijk is aan de situatie waarin er geen medicijn beschikbaar is (Figuur 18). We zien dat in beide gevallen het aantal RBC met een vatbare infectie na het medicijngebruik snel afneemt tot  $10^{-4}$  per microliter bloed, wat ervoor zorgt dat het aantal door resistente parasieten geïnfekteerde RBC richting een piek gaat door de afwezigheid van concurrentie. We zien ook dat in beide gevallen het aantal RBC met een resistente infectie begint met oscilleren, net als in Figuur 18. Dit wijst erop dat het aantal resistente parasieten niet zal uitsterven door toedoen van immuniteit.



Figuur 33: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij medicijngebruik op  $t = 150$

In deze sectie hebben we gezien dat het toedienen van medicijnen een grote rol speelt bij het gedrag van een malaria infectie door zowel vatbare als resistente parasieten. Door concurrentie tussen vatbare en resistente parasieten om ongeïnfecteerde RBC te infecteren in combinatie met een fitness cost van 10 procent zorgt ervoor dat de groei van resistente parasieten achterblijft. Dit zorgt er echter wel voor dat de adaptieve immuniteit tegen resistente parasieten zich minder ontwikkelt, omdat deze groei afhankelijk is van het aantal parasieten. We zien dat het daarom in dit geval, met het model en de beginwaarden die wij hebben genomen, een voordeel is om zo vroeg mogelijk in de infectie een medicijn toe te dienen. Dit zorgt er weliswaar voor dat de resistente parasieten in het begin sneller zullen groeien, maar daarmee groeit ook de adaptieve immuniteit sneller. Uiteindelijk zorgt dit er wel voor dat het lichaam zelf af kan rekenen met de resistente parasieten.

Waar we tot nu toe steeds uit zijn gegaan van een persoon die nog niet eerder geïnfecteerd is geweest, gaan we in de volgende sectie kijken naar een persoon die al wel een malaria infectie heeft gehad. Daarbij maken we onderscheid tussen vatbare en resistente infecties.

## 6 Gedrag bij tweede infectie

In de modellen die we tot nu toe gezien hebben zijn we er steeds vanuit gegaan dat we met een persoon te maken hadden die nog niet eerder geïnfecteerd was geweest door een malaria parasiet. Zoals eerder vermeld gebruiken de parasieten zogenaamde 'antigene variatie' om ervoor te zorgen dat ze niet herkend worden door het immuunsysteem. Hierbij kunnen de parasieten als het ware van oppervlakte wisselen op het moment dat ze herkend worden door het immuunsysteem. Als een persoon vaker geïnfecteerd is geweest, herkent het immuunsysteem daarom ook meer van die oppervlaktes. Hierdoor zijn de parasieten in het nadeel, omdat er steeds minder oppervlaktes overblijven die nog niet herkend worden door het immuunsysteem. Het deel van de adaptieve immuniteit tegen soort  $i$  (vatbaar) dat ook zorgt voor een afname van soort  $j$  (resistent) wordt ook beïnvloed door het aantal keer dat een persoon geïnfecteerd is geweest. Dit is te zien aan de laatste termen van de vergelijkingen die het gedrag van de geïnfecteerde RBC (Vergelijking 38) en de vrije merozoïten (Vergelijking 39) beschrijven.

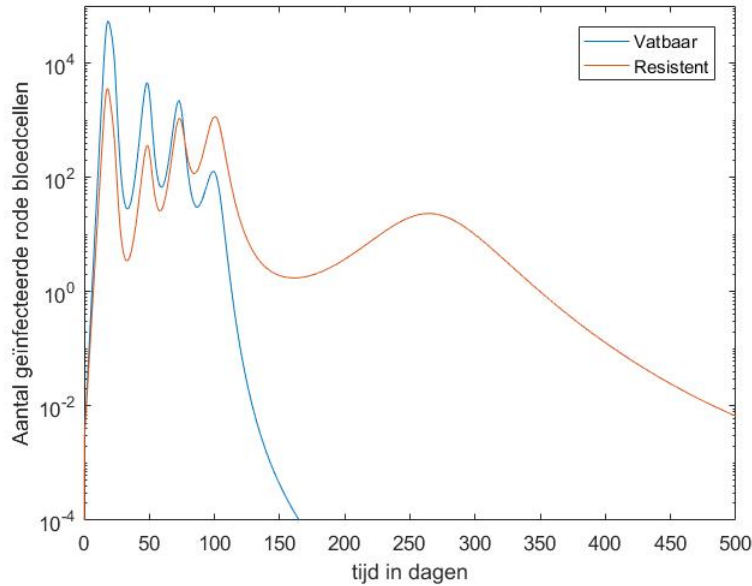
$$\frac{dY_i}{dt} = \underbrace{\beta X S_i}_{\text{Infectie van RBC door merozoïten}} - \underbrace{\left(\frac{1}{1-e_i}\right) \alpha_Y Y_i}_{\substack{\text{Toename van sterfte} \\ \text{door behandeling} \\ \text{met medicijnen} \\ \text{Sterfte van geïnfecteerde RBC}}} - \underbrace{\gamma Y_i}_{\text{Productie van gametocyten}} - \underbrace{\delta_Z Z Y_i}_{\text{Sterfte door aangeboren immuniteit}} - \underbrace{\delta_I (I_i + \omega_j I_j) Y_i}_{\text{Sterfte door adaptieve immuniteit}}. \quad (38)$$

$$\frac{dS_i}{dt} = \underbrace{R \alpha_Y (1-\phi) Y_i}_{\text{Productie van merozoïten door geïnfecteerde RBC}} - \underbrace{\alpha_S S_i}_{\text{Sterfte merozoïten}} - \underbrace{\beta X S_i}_{\text{Infectie van RBC}} - \underbrace{\delta_Z Z S_i}_{\text{Sterfte door aangeboren immuniteit}} - \underbrace{\delta_I (I_i + \omega_j I_j) S_i}_{\text{Sterfte door adaptieve immuniteit}}. \quad (39)$$

Hierin wordt het deel van de immuniteit tegen soort  $i$  wat ook zorgt voor een afname van soort  $j$  beschreven door de term  $\omega_j I_j$ , met  $j = (1, 2)$ . De mate waarin dit gebeurt wordt omschreven door  $\omega_j$ , met  $\omega_j = 1 - (1 - \lambda)^{n_j}$ . Hierbij is  $n_j$  het aantal keer dat een persoon al geïnfecteerd is geweest door soort  $j$ . We kunnen nu gaan kijken naar wat het gedrag van de infectie is als iemand al eerder geïnfecteerd is.

### 6.1 Één keer eerder vatbare infectie, eerste keer resistente infectie

In deze sectie gaan we kijken naar de situatie waarin een persoon al een keer geïnfecteerd is geweest met een vatbare parasiet en voor de eerste keer met een resistente. Zoals eerder gesteld zorgt dat voor een verandering in de parameter  $\omega$  in het model, die beschrijft in welke mate de adaptieve immuniteit tegen de ene soort ook voor een afname van de andere soort zorgt. We hebben  $\omega_j = 1 - (1 - \lambda)^{n_j}$ , met in dit geval  $n_1 = 2$  en  $n_2 = 1$ . Figuur 34 laat het resultaat zien van het aantal geïnfecteerde RBC in deze situatie.

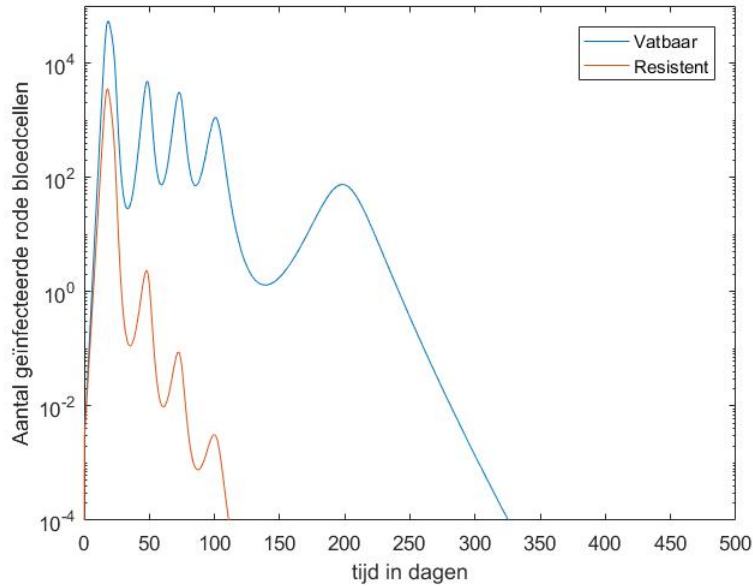


Figuur 34: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij eerdere infecties met  $n_1 = 2$  en  $n_2 = 1$

Het aantal geïnfecteerde RBC komt in het begin nog redelijk overeen met de situatie uit Figuur 18. Bij de laatste piek van de RBC met een vatbare infectie ligt het aantal al lager en we zien ook dat het aantal iets later de  $10^{-4}$  per microliter bloed bereikt dan in Figuur 18. Dit is te verklaren doordat  $\omega$  in het geval van de vatbare parasieten groter is dan in Sectie 4.1, namelijk 0,91 in plaats van 0,7 (voor  $\lambda = 0,7$ ), en dus worden de vatbare parasieten in hogere mate aangevallen door de adaptieve immuniteit tegen de resistente parasieten. Doordat de RBC die door de vatbare parasieten zijn geïnfecteerd iets eerder uitsterven, verdwijnt de concurrentie voor de resistente parasieten ook eerder en dat zorgt ervoor dat het aantal resistente parasieten iets sneller groeit met daarmee ook de adaptieve immuniteit. Daarom ligt het aantal geïnfecteerde RBC lager na 500 dagen dan in de situatie in Figuur 18.

## 6.2 Eerste keer vatbare infectie, één keer eerder resistente infectie

In deze sectie behandelen we de situatie waarin een persoon al een keer eerder is geïnfecteerd door een resistente parasiet, maar nog niet door een vatbare parasiet. Nu geldt dus voor  $\omega_j = 1 - (1 - \lambda)^{n_j}$  dat  $n_1 = 1$  en  $n_2 = 2$ . Het resultaat voor het aantal geïnfecteerde RBC is te vinden in Figuur 35.

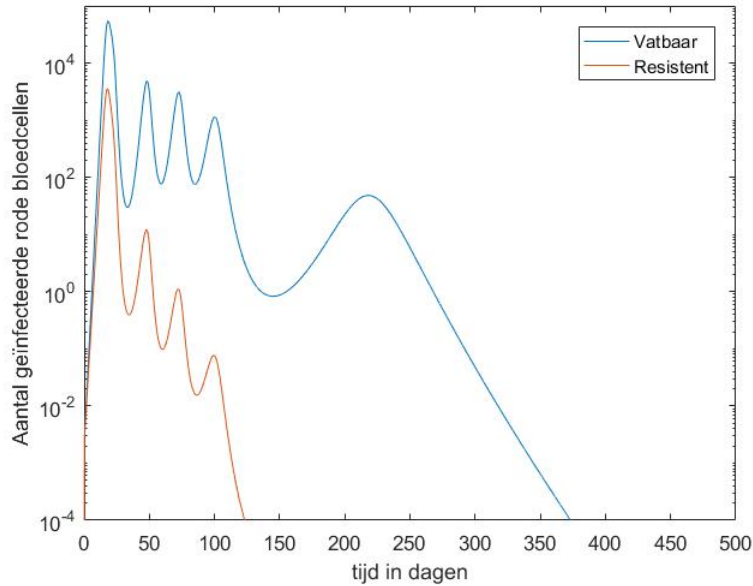


Figuur 35: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij eerdere infecties met  $n_1 = 1$  en  $n_2 = 2$

Het valt op dat er een vrij groot verschil is tussen deze resultaten en de resultaten uit Sectie 6.1. Waar er in die situatie nog meer dan 500 dagen RBC geïnfecteerd waren door resistente parasieten, bereikt het aantal RBC met een resistente infectie nu al na iets meer dan 100 dagen het punt van  $10^{-4}$  geïnfecteerde RBC per microliter bloed. Net zoals dat in Sectie 6.1 het geval was voor de vatbare parasieten hebben nu de resistente parasieten in hogere mate te maken met de adaptieve immuniteit tegen de andere soort, de vatbare parasieten. Nu zien we dat door het uitsterven van de door resistente parasieten geïnfecteerde RBC de vatbare parasieten weer meer ruimte krijgen zonder concurrentie, wat leidt tot een langere infectie door vatbare parasieten. Het voordeel is echter wel dat deze infectie geremd kan worden door het gebruik van medicijnen.

### 6.3 Twee keer eerder vatbare én resistente infectie

Als laatste kijken we ook naar de situatie waarin een persoon al twee keer eerder geïnfecteerd is geweest door zowel vatbare als resistente parasieten. Er geldt dus dat  $n_1 = n_2 = 2$ . Figuur 36 geeft de resultaten weer van het aantal geïnfecteerde RBC in deze situatie.



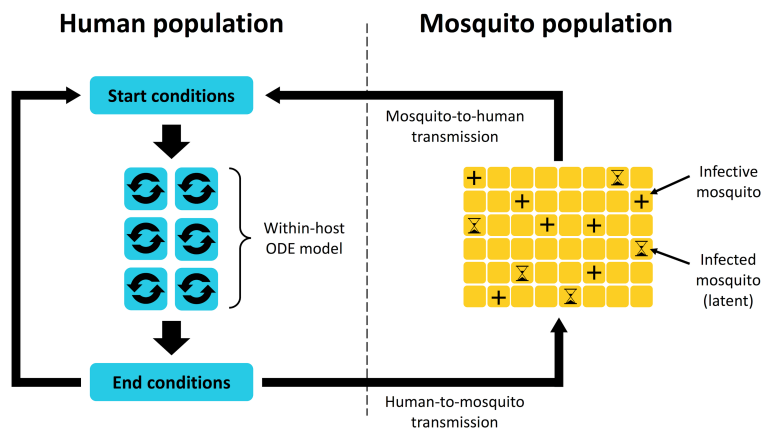
Figuur 36: Gedrag van het aantal geïnfecteerde RBC per  $\mu\text{L}$  bloed bij eerdere infecties met  $n_1 = n_2 = 2$

Figuur 36 lijkt erg op Figuur 35. We zien dat het aantal RBC met zowel een vatbare als een resistente infectie in dit geval iets later het aantal van  $10^{-4}$  per microliter bloed bereikt. Dit eerste ligt aan het feit dat de vatbare parasieten meer last hebben van de adaptieve immuniteit tegen resistente parasieten en daardoor wat minder RBC zullen infecteren. Dat betekent ook dat er voor de resistente parasieten wat minder concurrentie is en dus duurt de infectie langer. Voor de RBC met een vatbare infectie geldt dat doordat de resistente parasieten pas later uitsterven, de laatste piek in het aantal geïnfecteerde RBC ook later ligt en dus duurt de infectie langer. Hier geldt ook weer dat de infectie door vatbare parasieten echter wel met medicijnen verholpen kan worden.

In deze sectie hebben we gekeken naar verschillende situaties waarin een persoon al vaker geïnfecteerd is geweest met vatbare of resistente parasieten. We hebben gezien dat de adaptieve immuniteit tegen verschillende soorten hierbij een belangrijke rol speelt. Verder zien we ook dat de concurrentie tussen vatbare en resistente parasieten om RBC te infecteren een grote rol speelt. We zien namelijk in alle situaties dat zodra één soort uitsterft de andere soort alle ruimte heeft om RBC te infecteren. In alle situaties die we gezien hebben leidt dit tot een piek in het aantal geïnfecteerde RBC van de andere soort waarna het aantal parasieten geleidelijk afneemt. De infecties duren hierdoor vrij lang. In het geval dat de resistente parasieten eerder uitsterven, zoals in Sectie 6.2 en Sectie 6.3, kan er echter wel gebruikt worden gemaakt van medicijnen om zo de infectie te beëindigen.

## 7 Beschrijving volledige geneste model

Waar we in dit verslag hebben gekeken naar de ontwikkeling van een malaria infectie in een enkel persoon en de invloed die bijvoorbeeld medicijnen of een eerdere infectie hierop hebben, is het voor een onderzoek ook belangrijk om te kijken hoe een infectie zich verspreidt onder een populatie mensen en muggen. Bushman beschrijft in haar artikel hoe dat model eruit ziet. Het gaat om een zogenaamd geneste model, waarbij het model van het stelsel differentiaalvergelijkingen zoals wij het gezien hebben in dit verslag als het ware genest zit in het model wat de overdracht van parasieten tussen mensen en muggen beschrijft. Een grafische weergave van dit geneste model is te vinden in Figuur 37.



Figuur 37: Geneste model [2]

In dit model worden de infecties van muggen gevolgd door de tijd en infecties in mensen worden omschreven door het stelsel van differentiaalvergelijkingen. In dit model worden dagelijks parasieten overgedragen tussen mensen en muggen en de parasieten die worden overgedragen aan mensen worden toegevoegd aan de populatie parasieten die op dat moment al in het lichaam zitten. Op dat moment worden veranderingen in infecties in het lichaam dus weer beschreven door het stelsel differentiaalvergelijkingen uit dit verslag. Bushman stelt dat dit model vooral is ontworpen om vragen te beantwoorden over de ontwikkeling van resistentie tegen medicijnen. Daarom wordt er alleen onderscheid gemaakt tussen twee soorten parasieten: vatbare en resistente. Voor het volledige geneste model wordt er verondersteld dat een persoon elke dag een aantal keer gebeten wordt door een mug. Dit aantal wordt genomen vanuit een Poissonverdeling met gemiddelde  $b$ , waarbij  $b$  afhangt van de transmissie intensiteit van een bepaald gebied. Hierbij is  $b$  hoger voor gebieden met een hoge transmissie. Een mug steekt hoogstens één persoon per dag en welke muggen er bijten is willekeurig.  $P$  staat voor de kans dat een mug geïnfecteerd raakt wanneer deze een geïnfecteerd



persoon steekt en wordt gegeven door:

$$P = \left(1 - \left(1 + \frac{(G_1 + G_2)}{2d}\right)^{d-1}\right) \left(g_0 + g_1 \cdot \exp(-g_2 \cdot \exp(-g_3(G_1 + G_2)))\right) (1 + p + q), \quad (40)$$

waarbij  $G_1$  en  $G_2$  staan voor het aantal gametocyten per microliter bloed van elk soort parasiet en  $d$  en  $g_k$  met  $k \in (1,4)$  zijn functie parameters [3]. Verder geldt:  $p =$

$$\begin{cases} 0 & \text{als } (Y_1 + Y_2) < 100 \\ f_1 & \text{als } 100 \leq (Y_1 + Y_2) < 1000 \\ f_2 & \text{als } (Y_1 + Y_2) \geq 1000 \end{cases} \text{ en } q = \begin{cases} 0 & \text{als leeftijd} < 5 \text{ jaar} \\ 1 & \text{anders} \end{cases}, \text{ met } Y_1 \text{ en } Y_2 \text{ het}$$

aantal geïnfecteerde rode bloedcellen per microliter bloed van elke soort en  $f_{1,2}$  als parameters. Het aantal gametocyten dat een mug oppikt op het moment dat hij is geïnfecteerd, wordt bepaald door een Poissonverdeling met  $G_i * V$  als gemiddelde. Hierbij staat  $G_i$  voor het aantal gametocyten van soort  $i$  per microliter en  $V$  is het volume aan bloed wat een mug tot zich neemt per steek in microliter. Na een incubatietijd van  $y$  dagen is de mug besmettelijk. Bushman neemt voor deze incubatietijd 10 dagen. De kans  $f$  dat er sporozoïten worden overgedragen van een mug naar een mens, wanneer deze gestoken wordt, staat vast. Op het moment dat dit gebeurt, worden er  $n$  sporozoïten overgedragen. De hoeveelheid sporozoïten van elke soort wordt bepaald via de binomiale verderling met grootte  $n$  en kans  $\frac{m_i}{m_1 + m_2}$ , met  $m_i$  het aantal gametocyten van type  $i$  ( $i = (1,2)$ ). Als parasieten van  $K$  verschillende beten besmettelijk zijn dan wordt er een trekking van grootte  $n$  gedaan uit een multinomiale verdeling met kans  $\left(\frac{1}{K}\right) \left(\frac{m_{ix}}{m_{ix} + m_{jx}}\right)$ , waarbij  $m_{ix}$  staat voor het aantal gametocyten van type  $i$  wat is overgedragen door beet  $x$ , met  $1 \leq x \leq K$ . De sporozoïten die door verschillende beten worden overgebracht worden apart meegenomen zodat kan worden bepaald hoe vaak een persoon al geïnfecteerd is geweest door een bepaald soort parasiet.

De incubatietijd voor een infectie in een persoon bedraagt  $w$  dagen en aan het eind worden er  $M$  merozoïten overgedragen voor elke sporozoïet die daarvoor is overgebracht. Deze merozoïten komen dan bij de merozoïten die eventueel al in het lichaam aanwezig zijn, wat beschreven wordt door ons model wat de infectie beschrijft in een enkele persoon.

Het aantal mensen in het model wordt beschreven door  $N_H$ , met  $N_H = 400$ . De leeftijden zijn uniform verdeeld tussen 0 en de menselijke levensverwachting  $a$ . Op het moment dat een persoon de leeftijd  $a$  bereikt, wordt deze in het model vervangen door een persoon met leeftijd 0. Deze nieuwe persoon begint 'blanco' aan de simulatie, wat betekent dat deze persoon nog niet geïnfecteerd is of is geweest en ook geen immuniteit heeft opgebouwd. Hetzelfde geldt voor de populatie muggen met  $N_M$  muggen, waarbij de leeftijd ook uniform verdeel is tussen 0 en  $z$ . Hierbij beschrijft  $z$  de levensverwachting van muggen. Er wordt gekeken naar een populatie van 12.000 muggen.

## 8 Conclusie

In dit verslag hebben we gekeken naar het gedrag van een malaria infectie in een persoon. We hebben stap voor stap een model opgebouwd, waarin verschillende aspecten meegenomen worden die te maken hebben met een infectie. We hebben gekeken naar een infectie met maar één soort parasiet en met twee soorten, waarbij onderschied werd gemaakt tussen vatbare en resistente parasieten. Het verschil tussen deze twee soorten zit vooral in het feit dat resistente parasieten uiteraard niet vatbaar zijn voor medicijnen. Er is echter nog een verschil tussen de twee parasieten, namelijk dat de resistente parasieten een fitness cost hebben ten opzichte van de vatbare. Deze fitness cost bedraagt 10 procent en zorgt ervoor dat resistente parasieten zich minder snel kunnen reproduceren dan vatbare parasieten. Hoewel een fitness cost zorgt voor een mindere reproductie van parasieten, hebben we gezien dat in zowel de situatie van een infectie met één soort als een infectie met twee soorten, de resistente infectie langer duurt dan de vatbare. Dit heeft te maken met de ontwikkeling van de adaptieve immuniteit. Deze ontwikkeling is namelijk afhankelijk van het aantal merozoïten. De fitness cost en de concurrentie tussen de soorten bij het infecteren van ongeïnfecteerde rode bloedcellen zorgen ervoor dat er in het begin minder resistente parasieten zijn. Daardoor ontwikkelt de adaptieve immuniteit tegen de resistente parasieten zich minder goed en duurt de resistente infectie uiteindelijk langer.

Verder hebben we gezien dat in de situatie waarin er geen medicijnen worden gebruikt de vatbare parasieten uiteindelijk uitsterven door toedoen van de immuniteit. De adaptieve immuniteit tegen resistente parasieten ontwikkelt zich echter niet goed genoeg om de infectie uit te laten sterven. Bij het toedienen van medicijnen hebben we gekeken naar verschillende momenten waarop er een medicijn werd toegediend. Het preventief toedienen van een medicijn zorgt ervoor dat vatbare parasieten meteen uitsterven. Daardoor hebben de resistente parasieten geen last van concurrentie en kunnen zich zo beter ontwikkelen. Dat zorgt er echter wel voor dat de adaptieve immuniteit zich ook beter ontwikkelt, waardoor de resistente parasieten uiteindelijk uitsterven. Het toedienen van medicijnen op een later tijdstip zorgt voor langere infecties.

Als laatste hebben we gekeken naar de invloed van eerdere infecties op de ontwikkeling van een nieuwe infectie. Als een persoon al eerder geïnfecteerd is geweest, herkent het immuunsysteem al meer verschillende gedaantes van de parasiet. Dit helpt bij de ontwikkeling van de immuniteit en het tegengaan van de infectie. Vooral de resistente parasieten hebben erg te leiden onder een eerdere infectie.

## 9 Discussie

In dit verslag hebben we gekeken naar een infectie binnen in één persoon. Het model wat we hebben gezien beschrijft hoe een infectie verandert door de tijd. Ons stelsel is echter wel afhankelijk van de beginwaarden die we gebruiken. Het aantal parasieten dat per beet wordt overgebracht en het aantal bloedcellen in een lichaam loopt natuurlijk sterk uiteen, maar het model geeft wel een globaal beeld van hoe een infectie zich ontwikkelt. Voor verder onderzoek zou het nuttig zijn om te kijken naar het geneste model waarbij er een populatie mensen en muggen is die elkaar onderling kunnen infecteren. We hebben gezien dat infectie historie namelijk een grote rol kan spelen in de ontwikkeling van een infectie. Verder zijn we er in dit verslag steeds vanuit gegaan dat de resistente en vatbare parasieten steeds op hetzelfde moment een persoon infecteren. In werkelijkheid zal dit niet zo zijn.

## Appendix

### MATLAB Codes

#### Code met ode45

```
1 clc
2 clear all
3
4 B = 5E5/12; %Parameter waarden
5 alphaX = 1/120;
6 beta = 2.4E-6;
7 e2 = 0;
8 alphaY = 0.5;
9 gamma = 0.02;
10 deltaI = 4;
11 deltaZ = 4;
12 R = 16;
13 phi1 = 0;
14 phi2 = 0.1;
15 alphaS = 48;
16 alphaG = 0.0625;
17 zeta = 3E-5;
18 alphaZ = 0.5;
19 sigma = 1;
20 theta = 1E3;
21 psi = 0.1;
22 A = 120;
23 k = 8;
24 alphaI = 1E-3;
25 lambda = 0.7;
26 mu = 0.3;
27 H2 = 1;
28 n1 = 1;
29 n2 = 1;
30 omega1 = 1 - (1-lambda)^n1;
31 omega2 = 1 - (1-lambda)^n2;
32
33 %Stelsel GDV's
34 f_multiple = @(t,w) [B - alphaX*w(1) - beta*w(1)*(w(4) +
    w(5));
35     beta*w(1)*w(4) - (1/(1 - fun4e1(t)))*alphaY*w(2) -
    gamma*w(2) - deltaZ*w(8)*w(2) - deltaI*(w(9)+
    omega1*w(10))*w(2);
36     beta*w(1)*w(5) - (1/(1 - e2))*alphaY*w(3) - gamma*w(3)
    - deltaZ*w(8)*w(3) - deltaI*(w(10)+omega2*w(9))*w
```

```

(3);
37 R*alphaY*(1-phi1)*w(2) - alphaS*w(4) - beta*w(1)*w(4)
    - deltaZ*w(8)*w(4) - deltaI*(w(9)+omega1*w(10))*w
    (4);
38 R*alphaY*(1-phi2)*w(3) - alphaS*w(5) - beta*w(1)*w(5)
    - deltaZ*w(8)*w(5) - deltaI*(w(10)+omega2*w(10))*
    w(5);
39 gamma*w(2) - alphaG*w(6) - deltaZ*w(8)*w(6);
40 gamma*w(3) - alphaG*w(7) - deltaZ*w(8)*w(7);
41 zeta*(1 - w(8))*(w(4) + w(5)) - alphaZ*w(8);
42 sigma*w(9)*((w(4) + lambda*w(5))/(theta + w(4) +
    lambda*w(5))) - fun4J1(t)*alphaI*(1-max(fun4H1(t),
    lambda*fun4H2(t)))*w(9) - fun4J1(t)*max(fun4H1(t),
    fun4H2(t))*psi*w(9)*(1 - (w(11)^k/(w(11)^k+A^k))
    );
43 sigma*w(10)*((w(5) + lambda*w(4))/(theta + w(5) +
    lambda*w(4))) - alphaI*(1-max(fun4H2(t),lambda*
    fun4H1(t)))*w(10) - max(fun4H1(t), fun4H2(t))*psi*
    w(10)*(1 - (w(12)^k/(w(12)^k+A^k)));
44 fun4H1(t) + mu*fun4H2(t);
45 fun4H2(t) + mu*fun4H1(t)];
46
47 %Beginwaarden
48 w0 = [4.9E6, 0, 0, 1.2E-2, 1.2E-2, 0, 0, 0, 1E-3, 1E-3,
    0, 0];
49
50 %ODE solver
51 tic
52 [t, w] = ode45(f_multiple, [0,500], w0);
53 toc
54
55 %Figuur ge nfecteerde RBC
56 figure(1)
57 semilogy(t, w(:,2))
58 hold on
59 semilogy(t, w(:,3))
60 ylabel(['Aantal ge nfecteerde rode bloedcellen'])
61 xlabel('tijd in dagen')
62 legend('Vatbaar', 'Resistent')
63 hold off
64 ylim([1E-4, 1E5])
65 xlim([0, 500])
66
67 %Figuur vrije merozo ten
68 figure(2)
69 semilogy(t, w(:,4))

```

```

70 hold on
71 semilogy(t, w(:,5))
72 ylabel(['Aantal vrije merozo ten'])
73 xlabel('tijd in dagen')
74 legend('Vatbaar', 'Resistent')
75 hold off
76 ylim([1E-4, 1E5])
77
78 figure(3)
79 plot(t, w(:,8))
80 ylabel(['Aangeboren immuniteit'])
81 xlabel('tijd in dagen')
82
83 figure(4)
84 semilogy(t, w(:,9))
85 hold on
86 semilogy(t, w(:,10))
87 hold off
88 ylabel(['Actief deel adaptieve immuniteit'])
89 xlabel('tijd in dagen')
90 legend('Vatbaar', 'Resistent')
91 ylim([1E-4, 1E0])
92
93 %Medicijngebruik
94 function e1 = fun4e1(t)
95     if t < 0
96         e1 = 0;
97     else
98         e1 = 0;
99     end
100 end
101
102 function H1 = fun4H1(t)
103     if t < 175
104         H1 = 1;
105     else
106         H1 = 0;
107     end
108 end
109
110 function H2 = fun4H2(t)
111     if t < 123
112         H2 = 1;
113     else
114         H2 = 1;
115     end

```

```
116 end  
117  
118 function J1 = fun4J1(t)  
119     if t < 164  
120         J1 = 1;  
121     else  
122         J1 = 1;  
123     end  
124 end
```

### Code voorwaartse en modified Eulermethode

```
1 clc
2 clear all
3 close all
4
5 a = 0; %t0
6 b = 500; %t_eind
7 n = 20000; %#stappen
8 h = (b-a)/n; %stapgrootte
9
10 %beginwaarden
11 w1(1,:) = [4.9E6, 0, 0, 1.2E-2, 1.2E-2, 0, 0, 0, 1E-3, 1E
    -3, 0, 0];
12 x(1) = a;
13 i=0;
14
15 %Voorwaartse Euler
16 tic
17 for j=a:h:b
18     i = i+1;
19     x(i+1)=x(i) + h;
20     %Euler method
21     w1(i+1,:) = w1(i,:) + h*Fun(x(i), w1(i,:));
22     xx1(i)=j;
23 end
24 toc
25
26 %Beginwaarden
27 w2(1,:) = [4.9E6, 0, 0, 1.2E-2, 1.2E-2, 0, 0, 0, 1E-3, 1E
    -3, 0, 0];
28 i=0;
29 %Modified Euler
30 tic
31 for j=a:h:b
32     i = i+1;
33     x(i+1)=x(i) + h;
34     %Euler method
35     we = w2(i,:) + h*Fun(x(i), w2(i,:));
36     %Modified Euler method
37     w2(i+1,:) = w2(i,:) + 0.5*h*(Fun(x(i),w2(i,:)) + Fun(
        x(i+1),we));
38     xx2(i)=j;
39 end
40 toc
41 figure(1)
```



```

42 semilogy(xx1, w1(1:n+1,2))
43 hold on
44 semilogy(xx1, w1(1:n+1,3))
45 legend('Vatbaar', 'Resistent')
46 ylabel('Aantal geïnfecteerde rode bloedcellen')
47 xlabel('tijd in dagen')
48 ylim([1E-4, 1E5])
49 xlim([0 500])
50
51 figure(2)
52 semilogy(xx2, w2(1:n+1, 2))
53 hold on
54 semilogy(xx2, w2(1:n+1, 3))
55 hold off
56 %legend('Vatbaar Forward Euler', 'Resistent Forward Euler
57 ','Vatbaar Modified Euler', 'Resistent Modified Euler
58 ')
57 legend('Vatbaar', 'Resistent')
58 ylabel('Aantal geïnfecteerde rode bloedcellen')
59 xlabel('tijd in dagen')
60 ylim([1E-4, 1E5])
61 xlim([0 500])

```

### Code voor stelsel differentiaalvergelijkingen

```

1 function [ f ] = Fun(x,w);
2
3 B = 5E5/12; %Parameter waarden
4 alphaX = 1/120;
5 beta = 2.4E-6;
6 e2 = 0;
7 alphaY = 0.5;
8 gamma = 0.02;
9 deltaI = 4;
10 deltaZ = 4;
11 R = 16;
12 phi1 = 0;
13 phi2 = 0.1;
14 alphaS = 48;
15 alphaG = 0.0625;
16 zeta = 3E-5;
17 alphaZ = 0.5;
18 sigma = 1;
19 theta = 1E3;
20 psi = 0.1;
21 A = 120;
22 k = 8;
23 alphaI = 1E-3;
24 lambda = 0.7;
25 mu = 0.3;
26 H2 = 1;
27 n1 = 1;
28 n2 = 1;
29 omega1 = 1 - (1-lambda)^n1;
30 omega2 = 1 - (1-lambda)^n2;
31
32 %Stelsel GDV's
33 X = B - alphaX*w(1) - beta*w(1)*(w(4) + w(5));
34 Y1 = beta*w(1)*w(4) - (1/(1-e2))*alphaY*w(2) - gamma*w(2)
    - deltaZ*w(8)*w(2) - deltaI*(w(9)+omega1*w(10))*w(2);
35 Y2 = beta*w(1)*w(5) - (1/(1-e2))*alphaY*w(3) - gamma*w(3)
    - deltaZ*w(8)*w(3) - deltaI*(w(10)+omega2*w(9))*w(3);
36 S1 = R*alphaY*(1-phi1)*w(2) - alphaS*w(4) - beta*w(1)*w
    (4) - deltaZ*w(8)*w(4) - deltaI*(w(9)+omega1*w(10))*w
    (4);
37 S2 = R*alphaY*(1-phi2)*w(3) - alphaS*w(5) - beta*w(1)*w
    (5) - deltaZ*w(8)*w(5) - deltaI*(w(10)+omega2*w(10))*w
    (5);
38 G1 = gamma*w(2) - alphaG*w(6) - deltaZ*w(8)*w(6);

```

```

39 G2 = gamma*w(3) - alphaG*w(7) - deltaZ*w(8)*w(7);
40 Z = zeta*(1 - w(8))*(w(4) + w(5)) - alphaZ*w(8);
41 I1 = sigma*w(9)*((w(4) + lambda*w(5))/(theta + w(4) +
    lambda*w(5))) - fun4J1(x)*alphaI*(1-max(fun4H1(x),
    lambda*fun4H2(x)))*w(9) - fun4J1(x)*max(fun4H1(x),
    fun4H2(x))*psi*w(9)*(1 - (w(11)^k/(w(11)^k+A^k)));
42 I2 = sigma*w(10)*((w(5) + lambda*w(4))/(theta + w(5) +
    lambda*w(4))) - alphaI*(1-max(fun4H2(x), lambda*fun4H1(
    x)))*w(10) - max(fun4H1(x), fun4H2(x))*psi*w(10)*(1 -
    (w(12)^k/(w(12)^k+A^k)));
43 C1 = fun4H1(x) + mu*fun4H2(x);
44 C2 = fun4H2(x) + mu*fun4H1(x);
45
46 f = [X, Y1, Y2, S1, S2, G1, G2, Z, I1, I2, C1, C2];
47 end
48
49 function H1 = fun4H1(x)
50     if x < 175
51         H1 = 1;
52     else
53         H1 = 0;
54     end
55 end
56
57 function H2 = fun4H2(x)
58     if x < 0
59         H2 = 1;
60     else
61         H2 = 1;
62     end
63 end
64
65 function J1 = fun4J1(x)
66     if x < 164
67         J1 = 1;
68     else
69         J1 = 1;
70     end
71 end

```

## Variabelen en Parameters

Variabelen:

Variabele	Startwaarde	Definitie
$X$	$4,9 \cdot 10^6$	Aantal ongeïnfecteerde RBC
$Y_i$	0	Aantal geïnfecteerde RBC van type $i$
$S_i$	Verschild	Aantal vrije merozoïten van type $i$
$G_i$	0	Aantal gametocyten van type $i$
$Z$	0	Aangeboren immuniteit
$I_i$	$10^{-3}$	Adaptieve immuniteit tegen type $i$

Parameter waarden:

Variabele of parameter	Waarde	Definitie
$B$	$(5/12) \cdot 10^5$	Mate van productie nieuwe RBC (per $\mu\text{L}$ per dag)
$\alpha_X$	1/120	Mate van sterfte van ongeïnfectedeerde RBC
$\beta$	$2,4 \cdot 10^{-6}$	Mate van infectie
$\varepsilon_i$	$\varepsilon_1 = 0,95, \varepsilon_2 = 0$	Werkzaamheid van malaria medicijn tegen soort $i$
$\alpha_Y$	0,5	Mate van sterfte van ongeïnfectedeerde RBC
$\gamma$	0,02	Mate van productie van gametocyten
$\delta_I$	4	Mate van sterfte door adaptieve immuniteit
$\omega_i$	Afhankelijk van infectiehistorie	Effectiviteit van immuniteit tegen soort $i$ op een andere soort
$\delta_Z$	4	Mate van sterfte door aangeboren immuniteit
$R$	16	Aantal merozoïten geproduceerd per geïnfectedeerde RBC
$\phi_i$	Verschild	Fitness cost van soort $i$
$\alpha_s$	48	Mate van sterfte van vrije merozoïten
$\alpha_G$	0,0625	Mate van sterfte van gametocyten
$\zeta$	$3 \cdot 10^{-5}$	Groei van aangeboren immuniteit
$\alpha_Z$	0,5	Afname van aangeboren immuniteit
$\sigma$	1	Maximale mate van groei van adaptieve immuniteit
$\theta$	$10^3$	Vormparameter
$\psi$	0,1	Mate van afname van adaptieve immuniteit door antigene variatie
$A$	120	Vormparameter
$k$	8	Vormparameter
$\alpha_I$	$10^{-3}$	Mate van afname van adaptieve immuniteit bij afwezigheid van parasieten
$I_N$	$10^{-3}$	Beginwaarde van adaptieve immuniteit bij tegen elke soort
$\lambda$	0,7	Deel van de 'vaste' antigenen wat overlapt tussen twee soorten parasieten
$\mu$	0,3	Deel van de 'variante' antigenen wat overlapt tussen twee soorten parasieten

## Referenties

- [1] Borst P., (12 januari 1995), *Antigene Variatie*, NRC <https://www.nrc.nl/nieuws/1995/01/12/antigene-variantie-7252805-a984936>
- [2] Bushman M., Antia, R., Venkatachalam, U., De Roode, J.C., (21 augustus 2018), *Within-host competition can delay evolution of drug resistance in malaria*, PLOS Biology
- [3] Bushman M., Antia, R., Venkatachalam, U., De Roode, J.C., (21 augustus 2018), *Within-host competition can delay evolution of drug resistance in malaria* Supporting Information, PLOS Biology
- [4] Chandrasekaran, L. (1 april 2019), *The Paradox of Malaria: Protection Against Antibiotic Resistance in High-Transmission Areas*, SIAM News
- [5] Houcque, D. *Applications of MATLAB: Ordinary Differential Equations (ODE)*, Robert R. McCormick School of Engineering and Applied Science - Northwestern University
- [6] Vuik, C., Vermolen, F.J., Van Gijzen, M.B., Vuik, M.J., (2015). *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*, Delft Academic Press

Links:

- [7] <https://www.bbc.com/news/world-36320744>
- [8] <https://www.sanquin.nl/over-bloed/bloedcellen/rood#:~:text=Voor%20volwassen%20mannen%20is%20de,rode%20bloedcellen%20per%20liter%20bloed.>
- [9] <https://nl.wikipedia.org/wiki/Bloedvolume>