

Modele epidemii

1 Modele SIR

Schemat modelu:



S osobniki podatne

I osobniki chorujące i roznoszące infekcję

R osobniki ozdrowiałe

modyfikacjami tego modelu są SI - bez uwzględniania osobników ozdrowiałych oraz $SEIR$ - E osobniki z chorobą w fazie utajonej.

Założenia dotyczące rozprzestrzeniania się i okresu inkubacji wchodzą w parametry modelu.

Przyjmijmy następujące założenia:

1. przyrost w grupie osobników zainfekowanych jest proporcjonalny do ilości osobników zainfekowanych i do ilości podatnych — rIS
2. przyrost osobników ozdrowiałych jest wprost proporcjonalny do ilości aktualnie chorych — aI , gdzie $a > 0$.
3. okres inkubacji jest na tyle krótki, że można go zaniedbać— osobnik podatny, który się zaraził zaczyna chorować natychmiast.
4. populacja jest dokładnie wymieszana — każdy typ osobnika ma jednakowe prawdopodobieństwo spotkania osobnika innego typu.

Przy tych założeniach dostajemy równania (Kermacka-McKendricka (1972)):

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -rSI \\ \dot{I} &= rSI - aI \\ \dot{R} &= aI \end{aligned} \quad (2)$$

Zauważmy, że model ten ma wbudowane założenie o stałej liczebności:

$$\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0$$

Sensowne dane początkowe dla modelu epidemiologicznego to:

$$S(0) = S_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, R(0) = 0$$

W przypadku gdy choroba nie trwa krótko, powinno się do modelu dołączyć czynniki związane z rozrodnością i naturalną śmiertelnością. W układach takich mogą pojawić się oscylacje obserwowane jako fale czasowe epidemii. Jeśli uwzględnić rozprzestrzenianie się geograficzne to mogą dojść jeszcze fale przestrzenne.

W przypadku modelu infekcji najciekawsze jest to, jakie są warunki na parametry aby infekcja zgasła, a przy jakich się rozwinie, oraz po jakim czasie ewentualnie się zakończy.

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = I_0 (rS_0 - a) = \begin{cases} > 0 \\ < 0 \end{cases} \text{ jeśli } S_0 \begin{cases} > \rho = a/r \\ < \rho = a/r \end{cases} \quad (3)$$

Z (2) $\dot{S} \leq 0$ to $S < S_0$. Mamy zatem dwie możliwości:

$S_0 \leq a/r$ wtedy $\dot{I} \leq 0$ i nie ma epidemii

$S_0 > a/r$ wtedy $\dot{I} > 0$ w początkowej fazie, czyli mamy epidemię

Parametr krytyczny $\rho = a/r$ nazywany względny współczynnikiem zdrowienia i jest on odwrotnością współczynnika kontaktów $\sigma = r/a$. Związany z nim jest tzw. *bazowy współczynnik reprodukcji* dla danej infekcji:

$$R_B = \frac{rS_0}{a}$$

Opisuje on ilość osobników nowo zarażonych przez jednego aktualnie zarażonego. Jeśli $R_B > 1$ to choroba rozprzestrzenia się. Jednym ze sposobów zmniejszenia R_B jest zmniejszenie S_0 czyli ilości osobników podatnych. Bazowy współczynnik reprodukcji jest kluczowym parametrem kontrolowanym np. przez szczepienia.

1.1 Maksymalna ilość zachorowań

Dzieląc równania (2) mamy:

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(rS - a)I}{rSI} = -1 + \frac{\rho}{S} \quad (4)$$

Równania te można scałkować i uwzględnić warunek początkowy:

$$I + S - \rho \ln S = const = I_0 + S_0 - \rho \ln S_0 \quad (5)$$

Polecenie: Obejrzyć wykres $I(S)$

Co więcej $S_0 + I_0 = N$. Maksymalna liczba zarażonych jest dla $\dot{I} = 0$ czyli:

$$S = \frac{a}{r} = \rho$$

Zatem maksymalna liczba zarażonych wynosi:

$$I_{max} = N - \rho \ln S_0 - \rho + \rho \ln \rho = N - \rho + \rho \ln \frac{\rho}{S_0} \quad (6)$$

1.2 Dlaczego epidemia wygasa?

Z wykresu $I(S)$ widzimy, że $I \rightarrow 0$ dla $t \rightarrow \infty$ (innymi słowy epidemia wygasa). Z równania (2) wynika, że S maleje bo $\frac{dS}{dt} < 0$ dla $S \neq 0$, $I \neq 0$. Natomiast dzieląc stronami (2) mamy:

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho} \Rightarrow S = S_0 e^{-R/\rho} \geq S_0 e^{-N/\rho} > 0 \Rightarrow 0 < S(\infty) \leq N \quad (7)$$

Znowu przyjrzyjmy się wykresowi $I(S)$. Widzimy, że $0 < S(\infty) < \rho$. Ponieważ $I(\infty) = 0$ to $R(\infty) = N - S(\infty)$. Podstawiając do (7):

$$S(\infty) = s_0 e^{-\frac{R(\infty)}{\rho}} = S_0 e^{-\frac{N-S(\infty)}{\rho}}$$

czyli S_0 jest dodatnim pierwiastkiem równania:

$$S_0 e^{-\frac{N-z}{\rho}} = z$$

Ponieważ $I(\infty) \rightarrow 0$ zaś $S(\infty) \rightarrow S(\infty) > 0$ więc w modelu SIR epidemia wygasa z braku osobników zainfekowanych a nie z braku osób podatnych.

1.3 Dopasowanie modelu do danych epidemiologicznych

Najczęściej znaną wielkością jest statystyka wyzdrowień. Przekształcamy równanie (2):

$$\frac{dR}{dt} = aI = a(N - R - S) = a\left(N - R - S_0 e^{-R/\rho}\right) \quad (8)$$

Dla niedużych $R/\rho < 1$ epidemii stosowane jest rozwiązanie przybliżonego równania (8):

$$\frac{dR}{dt} = a\left(N - S_0 + \left(\frac{S_0}{\rho} - 1\right)R - \frac{S_0 R^2}{2\rho^2}\right) \quad (9)$$

co po scałkowaniu daje zależność $R(t)$:

$$t = -\frac{2}{\Delta} \tanh^{-1} \frac{-\frac{aS_0}{\rho^2}R + \frac{S_0}{\rho} - 1}{\Delta} \quad (10)$$

gdzie

$$\Delta = a\sqrt{\frac{S_0(N - S_0)}{\rho^2} + \left(\frac{S_0}{\rho} - 1\right)^2}$$

a ta z kolei po zróżniczkowaniu względem t daje:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{a\alpha^2\rho^2}{2S_0} \operatorname{sech}^2\left(\frac{\alpha t}{2} - \phi\right) \quad (11)$$

gdzie

$$\alpha = \sqrt{(S_0/\rho - 1)^2 + \frac{2S_0(N - S_0)}{\rho^2}}$$

$$\phi = \frac{1}{\alpha} \tanh^{-1}\left(\frac{S_0}{\rho} - 1\right)$$

1.4 Przykłady dopasowania modelu SIR do danych

1.4.1 Bombajska epidemia dżumy 1905-1906

Kermack i McKendrick (1927):

$$|DDRt = 890\operatorname{sech}^2(0.2t - 3.4)$$

RYS. 10.2

1.4.2 Epidemia grypy w internacie 1978

512/763 chorych W tym przypadku nie można zastosować przybliżenia małej epidemii. Natomiast znane są liczby zachorowań $I(t)$.

RYS. 10.3

1.5 Opóźnienia

W modelu SIR można uwzględnić fazę utajoną choroby albo za pomocą opóźnienia albo za pomocą dodatkowej grupy osobników $E(t)$ pomiędzy grupą podatną a zainfekowaną. Obecność opóźnień prowadzi do powstawania oscylacji.

2 Modelowanie chorób wenerycznych - modele krzyżowe

Co odróżnia te choroby od innych?

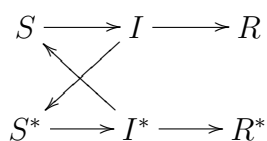
1. są ograniczone do społeczności aktywnej seksualnie - nie sprawdza się założenie o jednostajnym rozkładzie w całej populacji
2. nosiciel zwykle nie wykazuje objawów aż do późnego stadium choroby
3. choroby te zwykle nie prowadzą do nabycia odporności
4. w przypadku dopasowywania modeli do danych trzeba uważać na efekt wzrostu wykrywalności niektórych nowych chorób

2.1 Wyprowadzenie prostego modelu rzeźączki

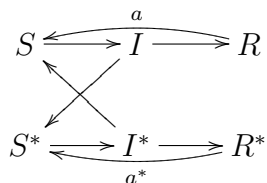
Zakłożenia:

1. rozważana populacja jest jednostajnie wymieszana
2. rozważamy tylko kontakty hetero
3. populacja składa się z dwóch oddziałujących na siebie grup: mężczyzn i kobiet
4. z dwóch powyższych wynika, że infekcja przekazywana jest z członków jednej grupy do drugiej

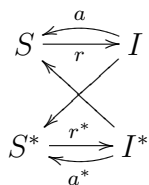
Zastosujemy koncepcję modeli typu SIR. Wydzielamy w każdej z grup frakcję podatną S , zainfekowaną I oraz ozdrowiałą R (dla rozróżnienia grup kobietom dodamy $*$). Schemat interakcji:



uwzględniając to, że ozdrowieńcy nie uzyskują odporności:



lub jeszcze prościej:



Jest to model krzyżowy typu SI .

Założmy dodatkowo, że:

- całkowita ilość mężczyzn i kobiet nie zmienia się:

$$S(t) + I(t) = N \text{ i } S^*(t) + I^*(t) = N^* \quad (12)$$

- spadek liczebności podatnych mężczyzn jest proporcjonalny do ich ilości i do liczebności zainfekowanych kobiet.
- spadek liczebności podatnych kobiet jest proporcjonalny do ich ilości i do liczebności zainfekowanych mężczyzn.

Polecenie Zapisać układ równań odpowiadający schematowi i powyższym założeniom ¹.

Dodając do tego układu warunki początkowe

$$S(0) = S_0, I(0) = I_0, S^*(0) = S_0^*, I^*(0) = I_0^*$$

Uzyskujemy pełny model. Korzystając z założenia (12) można zredukować układ (13) do dwóch równań np. w zmiennych (I, I^*) ²

1

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -rSI^* + aI \\ \frac{dI}{dt} &= rSI^* - aI \\ \frac{dS^*}{dt} &= -r^*S^*I + a^*I^* \\ \frac{dI^*}{dt} &= r^*S^*I - a^*I^* \end{aligned} \quad (13)$$

2

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= rI^*(N - I) - aI \\ \frac{dI^*}{dt} &= r^*I(N^* - I^*) - a^*I^* \end{aligned} \quad (14)$$

Polecenie Znaleźć stany stacjonarne układu zredukowanego. Wypowiedzieć się o ich stabilności. ³

Warunek progowy istnienia grupy osobników zainfekowanych ma postać $NN^*/\rho\rho^* = (rN/a)(r^*N^*/a^*) > 1$. Można go zinterpretować następująco: Jeśli każdy mężczyzna jest podatny to rN/a (maksymalny współczynnik kontaktu) opisuje średnią liczbę mężczyzn kontaktujących się z zainfekowaną kobietą w czasie trwania jej choroby, analogicznie dla r^*N^*/a^* . Np. w roku 1973 w USA oszacowano $N/\rho \approx 0.98$ i $N^*/\rho^* \approx 1.15$

2.2 Model epidemiologiczny HIV

Rozważmy model rozwoju epidemii w populacji homoseksualnej (model zaproponowany w 1986 przez Andersona). Zakładamy, że do populacji o liczebności $N(t)$ napływają z prędkością B podatni mężczyźni. Schemat przepływu choroby:

3

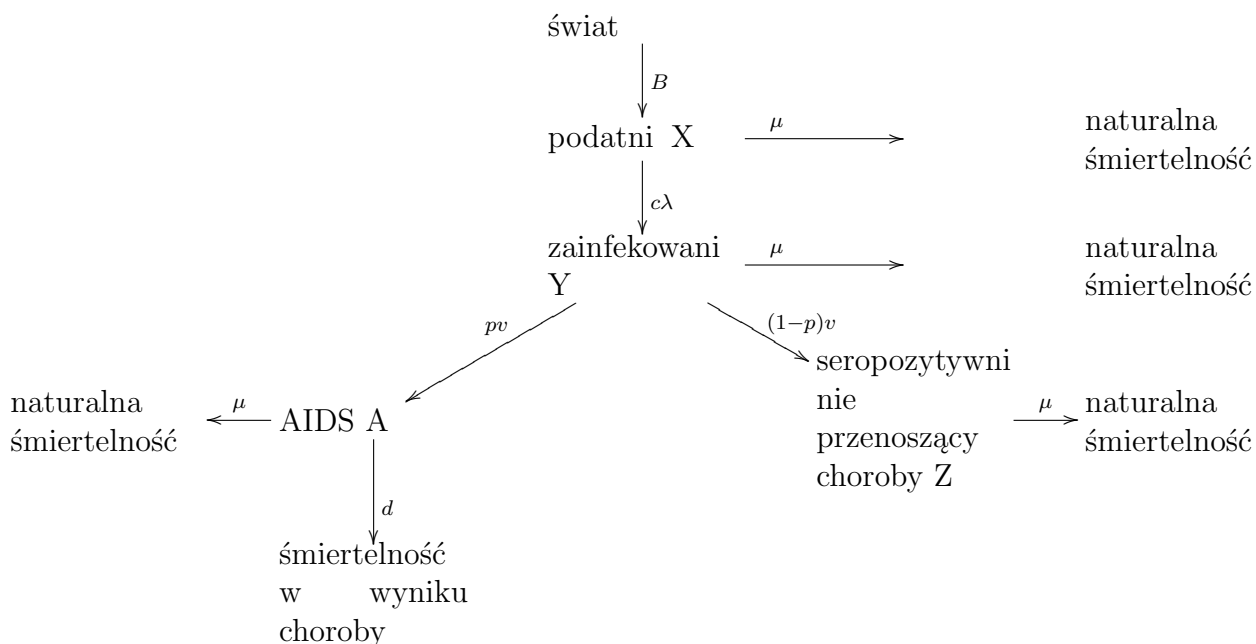
$$\begin{aligned} (I, I^*) &= (0, 0), \\ (I, I^*) &= \left(\frac{NN^* - \rho\rho^*}{\rho + N^*}, \frac{NN^* - \rho\rho^*}{\rho^* + N} \right) \\ \rho &= a/r, \rho^* = a^*/r^* \end{aligned} \quad (15)$$

czyli dodatni niezerowy stan stacjonarny istnieje dla $NN^* > \rho\rho^*$. Wrtości własne dla $(0, 0)$

$$\begin{vmatrix} -a - \lambda & rN \\ r^*N^* & -a^* - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Rightarrow 2\lambda = -(a + a^*) \pm \sqrt{(a + a^*)^2 + 4aa^* \left(\frac{NN^*}{\rho\rho^*} - 1 \right)} \quad (16)$$

Dla drugiego stanu stacjonarnego:

$$\begin{vmatrix} -a - rI^* - \lambda & rN - rI \\ r^*N^* - r^*I^* & -a^* - r^*I^* - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (17)$$



gdzie symbole mają następującą interpretację: B napływ osobników podatnych, μ współczynnik naturalnej śmiertelności, λ prawdopodobieństwo zarażenia się od losowo wybranego partnera ($\lambda = \beta \frac{Y}{N}$, β - prawdopodobieństwo transmisji), c - średnia liczba partnerów, d - współczynnik śmiertelności w wyniku AIDS, p - frakcja osobników HIV pozytywnych którzy roznoszą chorobę, v współczynnik konwersji z grupy zainfekowanych do grupy chorych na AIDS ($D = 1/v$ - średni czas inkubacji choroby). W odróżnieniu od dotychczas rozważanych modeli epidemiologicznych liczebność populacji nie jest tu stała. (sprawdzić dN/dt)

Polecenie Napisać równania odpowiadające temu schematowi.⁴

Przypomnijmy jeszcze raz pojęcie bazowego współczynnika reprodukcji R_B : jest to liczba infekcji wtórnych pojawiających się w wyniku infekcji pierwotnej. Epidemia wybucha gdy $R_B > 1$. Rozważmy chwilę $t = 0$. Wówczas $N(t) \approx X(t)$. W początkowym okresie mamy więc

$$\frac{dY}{dt} \approx (\beta c - v - \mu)Y \approx v \left(\frac{\beta c}{v} - 1 \right) Y \quad (19)$$

4

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= B - \mu X - c\lambda X \\ \frac{dY}{dt} &= c\lambda X - (v + \mu)Y \\ \frac{dA}{dt} &= pvY - (d + \mu)A \\ \frac{dZ}{dt} &= (1-p)vY - \mu Z \\ N(t) &= X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t) \end{aligned} \quad (18)$$

Gdyż $v \gg \mu$ (średnia długość życia $1/\mu$ jest znacznie dłuższa niż czas inkubacji $1/v$). Można stąd oszacować warunek progowy na wybuch epidemii $R_B = \frac{\beta c}{v} > 1$. Z równania (19) można też wyprowadzić użyteczną miarę jak okres podwojenia epidemii. Całkując równanie (19) mamy:

$$Y(t) = Y(0)e^{v(R_B-1)t} = Y(0)e^{rt} \quad (20)$$

$Y(0)$ to początkowa liczba zainfekowanych wprowadzona do populacji osobników podatnych. Stąd czas podwojenia się epidemii czyli $Y(t_d) = 2Y(0)$:

$$t_d = 1/r \ln 2 = \frac{\ln 2}{v(R_B - 1)} \quad (21)$$

Jeśli wstawimy (19) do równania na ilość pacjentów z AIDS to otrzymamy:

$$\frac{dA}{dt} = pvY(0)e^{rt} - (d + \mu)A \quad (22)$$

Ponieważ na początku nie ma żadnych pacjentów z AIDS $A(0) = 0$ więc:

$$A(t) = pvY(0) \frac{e^{rt} - e^{-(d+\mu)t}}{r + d + \mu} \quad (23)$$

Na podstawie danych z kliniki w San Francisco z lat 1978-1985 oszacowano $r = 0.88$ 1/rok, $R_B \in (3, 4)$, $d + \mu \approx d \in (1, 1.33)$ 1/rok $p \in (10, 30)\%$, $v \approx 0.22$ 1/rok, $c \in (2, 6)$ 1/miesiąc.

Kiedy epidemia już się rozpocznie to układ ewoluuje w stronę punktu stacjonarnego, wyrażającego się przez parametry układu i oscyluje wokół tego punktu. Dla typowych wartości parametrów okres wybuchu epidemii wynosi 30-40 lat.

Polecenie Zbadać numerycznie ewolucję epidemii dla wymienionych powyżej parametrów i $N(0) = 100000$ $\mu = 1/32$.

2.3 Model terapii HIV

2.3.1 Sukcesy modelowania matematycznego: model Ho 1995

Model jest trywialny. Zakłada, że dynamika wirusów podlega liniowemu równaniu:

$$\frac{dV}{dt} = P - cV \quad (24)$$

Przy 100% skutecznym leku $P = 0$ co prowadzi do

$$\frac{dV}{dt} = -cV \Rightarrow V(t) = V_0 e^{-ct} \quad (25)$$

Równanie to pozwala na oszacowanie z danych współczynnika c . Dodatkowo zakładając, że przed leczeniem liczba wirusów była w stanie quasi-stacjonarnym to daje tempo produkcji wirusów na poziomie $P = cV_0$ (po podstawieniu danych wychodzi rzędu biliona cząstek na dzień!). Co przetrzeży koncepcji wirusów pozostających w stanie uśpienia przez większą część trwania infekcji.

RYS. 10.4

2.3.2 Model czterogatunkowy

Tytułowe cztery gatunki to:

T niezainfekowane limfocyty T

T^* produktywnie zainfekowane limfocyty

V_I wirusy zakaźne

V_{NI} wirusy niezakaźne

Jeśli nie ma infekcji to dynamika limfocytów opisuje stałe tempo produkcji s , efekt wysycenia (np. logistyczny) i stałe tempo rozpadu d_T :

$$\frac{dT}{dt} = s + pT(1 - T/T_{max}) - d_T$$

przy infekcji mamy dodatkowo rozpad limfocytów po spotkaniu z wirusem zakaźnym, jeśli założymy przypadkowość spotkań to mamy:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT(1 - T/T_{max}) - d_T - kV_I T$$

Zainfekowane limfocyty przy braku leczenia:

$$\frac{dT^*}{dt} = kV_I T - \delta T^*$$

po podaniu inhibitora odwrotnej transkryptazy spada wytwarzanie T^* . Opiszemy to czynnikiem $n_{rt} \in (0, 1)$:

$$\frac{dT^*}{dt} = k(1 - n_{rt})V_I T - \delta T^*$$

W normalnych warunkach z rozpadających się zakażonych limfocytów T^* powstają wirusy zakaźne (średnio z 1 limfocytu powstaje N wirionów) i giną sobie z prędkością c :

$$\frac{dV_I}{dt} = N\delta T^* - cV_I$$

Zastosowanie inhibitorów proteazy zmniejsza skuteczność mnożenia się wirusów:

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - n_p) N \delta T^* - c V_I$$

Produkcja wirusów niezakaźnych zależy tylko od skuteczności działania inhibitora proteazy:

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = n_p N \delta T^* - c V_{NI}$$

Na podstawie literatury można przyjąć następujące dane początkowe i parametry tego modelu: $T \approx 180$ komórek/mm³, $T^* \approx 2\%T$, $V_I \approx 134000$ wirionów/ml, $V_{NI} = 0$ $k \approx 3.43 \cdot 10^{-5}$ wirionów/ml $\delta \approx 0.5$ /dzień, $c \approx 3$ /dzień, $s \approx 1 - 10$ komórek/mm³/dzień, oraz $d_T \approx 0.03$ /dzień.

Rozważmy pełny układ:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s + pT(1 - T/T_{max}) - d_T - kV_I T \\ \frac{dT^*}{dt} &= k(1 - n_{rt})V_I T - \delta T^* \\ \frac{dV_I}{dt} &= (1 - n_p)N\delta T^* - cV_I \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= n_p N \delta T^* - cV_{NI} \end{aligned} \quad (26)$$

ma on dwa stany stacjonarne:

$(T_{S1}, 0, 0, 0)$ **odpowiada zdrowemu organizmowi:**

$$T_{S1} = \frac{T_{max}}{2p} \left((p - d_T) + \sqrt{(p + d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right)$$

linearyzując układ (26) wokół tego punktu można doliczyć się wartości własnych:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= p \left(1 - \frac{2T_{S1}}{T_{max}} \right) - d_T \\ \lambda_{2,3} &= \frac{1}{2} \left(-(c + \delta) \pm \sqrt{(c + \delta)^2 - 4c\delta + 4\delta NkT_{S1}(1 - n_c)} \right) \\ \lambda_4 &= -c \end{aligned} \quad (27)$$

$n_c = 1 - (1 - n_{rt})(1 - n_p)$ - skuteczność terapii łączonej. Stan T_{S1} jest stabilny jeśli te wszystkie λ są ujemne. Aby $\lambda_1 < 0$ trzeba $T_{S1} > \frac{1}{2p}(p - d_T)T_{max}$ natomiast $\lambda_2 < 0$ gdy:

$$c + \delta > \sqrt{(c + \delta)^2 - 4c\delta + 4\delta NkT_{S1}(1 - n_c)}$$

stąd warunek na stabilność punktu stacjonarnego odpowiadającego zdrowemu organizmowi:

$$n_c > 1 - \frac{c}{NkT_{S1}}$$

Warunek ten opisuje terapię idealną prowadzącą do wyleczenia.

Zalety terapii łączonej Przy założeniu że przed leczeniem mamy stan stacjonarny i $T = T_0$ to $c = NkT_0$. Wyłączmy jedną z terapii np: $n_{rt} = 0$ to warunek stabilności przyjmuje postać:

$$n_p > 1 - \frac{T_0}{T_{S1}}$$

U zdrowych $T \approx 1000/\text{mm}^3$. Przyjmijmy więc $T_{S1} = 1000$. Jeśli przed leczeniem poziom limfocytów u pacjenta wynosił $T_0 = 200$ to do wyleczenia potrzeba $n_p > 0.8$ Jeśliby leczenie rozpocząć wcześniej np dla $T_0 = 500$ $n_p > 0.5$. Przy terapii łączonej warunek skuteczności:

$$(1 - n_p)(1 - n_{rt}) < 1 - \frac{T_0}{T_{S1}}$$

przy $T_0 = 200$ wystarczy np. $n_p \approx n_{rt} > 0.55$

Drugi stan stacjonarny

$$\begin{aligned} T_{S2} &= \frac{c}{Nkn_c} \\ \bar{T}^* &= \frac{c\bar{V}_I}{\delta N(1-n_p)} \\ \bar{V}_I &= \frac{s}{kT_{S2}} + \frac{1}{k} \left(p \left(1 - \frac{T_{S2}}{T_{max}} \right) - d_T \right) \\ \bar{V}_{NI} &= \frac{n_p \bar{V}_I}{1-n_p} \end{aligned} \quad (28)$$

Stan ten ma sens biologiczny dla $\bar{V}_I \geq 0$ czyli

$$\frac{s}{T_{S2}} + p - d_T - p \frac{T_{S2}}{T_{max}} \geq 0$$

co w przypadku równości daje T_{S1} . Zauważmy, że dla malejącego T_{S2} lewa strona nierówności rośnie. Zatem $0 \leq T_{S2} \leq T_{S1}$. (Chory ma mniej limfocytów) . Macierz Jacobiego dla tego stanu ma postać :

$$\begin{pmatrix} p \left(1 - \frac{2\bar{T}}{T_{max}} \right) - d_T - k\bar{V}_I & 0 & -k\bar{T} & 0 \\ (1 - n_{rt}) k\bar{V}_I & -\delta & (1 - n_{rt}) k\bar{T} & 0 \\ 0 & \delta N (1 - n_p) & -c & 0 \\ 0 & \delta N n_p & 0 & -c \end{pmatrix} \quad (29)$$

z równania charakterystycznego $\lambda_4 = -c < 0$. Pozostałe trzy wartości własne spełniają równanie:

$$\left(p \left(1 - \frac{2\bar{T}}{T_{max}} \right) - d_T - k\bar{V}_I - \lambda \right) \left((c + \lambda)(\delta + \lambda) - k\bar{T}\delta N (1 - n_c) \right) - k\bar{V}_I k\bar{T}\delta N (1 - n_c) = 0$$

korzystając z postaci \bar{T} można je uprościć do postaci:

$$\left(p \left(1 - \frac{2\bar{T}}{T_{max}} \right) - d_T - k\bar{V}_I - \lambda \right) (\lambda^2 + (\delta + c)\lambda) - kc\delta\bar{V}_I = 0$$

można je sprowadzić do postaci:

$$\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0$$

gdzie

$$\begin{aligned} A &= \delta + c + 2p\frac{\bar{T}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I \\ B &= (\delta + c) \left(2p\frac{\bar{T}}{T_{max}} - (p - d_T) + k\bar{V}_I \right) \\ C &= c\delta k\bar{V}_I \end{aligned} \quad (30)$$

Można pokazać, że jeśli stan stacjonarny istnieje to $A > 0$ i $C > 0$ i $AB - C > 0$, więc na mocy kryterium Routha-Hurwitza wiemy, że wartości własne tego równania mają ujemne części rzeczywiste i stan ten jest stabilny.

Podsumowując przy przejściu przez wartość krytyczną

$$T_{S2} = T_{S1} \Rightarrow c = NkT_{S1}(1 - n_c)$$

pojawia się stabilny stan odpowiadający chorobie. Warunek ten można przekształcić otrzymując warunek na krytyczną skuteczność terapii:

$$[(1 - n_p)(1 - n_{rt})]_{krytyczne} = \frac{c}{2skN} \left(\sqrt{(p - d_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} - (p - d_T) \right) \quad (31)$$