

**Fakulta aplikovaných věd
Západočeská Univerzita v Plzni**

Model šíření epidemie chřipky typu A
Semestrální práce z předmětu Matematické Modelování

Jan Vašíček
A05378
16.ledna 2006

Obsah

Chřipka	3
Model SIR	4
Aplikace modelu SIR	8
Jiný model – Jednoduchý buněčný automat.....	9
Zdroje	10

Chřipka

Chřipka je infekční virové onemocnění, které patří mezi vysoce nakažlivé nemoci. Chřipka postihuje všechny věkové skupiny a může vyvolat epidemii. Virus chřipky se rozděluje do tří skupin: A, B a C. Virus je popsána dvěma odlišnými proteiny známe jako antigeny, které jsou na povrchu viru. Proteiny se nazývají haemagglutin(H) a neuraminidas (N). Typ A vyvolává onemocnění i u některých zvířat, zatímco typ B infikuje pouze člověka. Chřipkový virus typu A má dva podtypy, které jsou důležité pro lidi: A(H3N2) a A(H1N1), jejichž předchůdce je běžně spojován s většinou úmrtí. Protilátky k H neutralizují infekci, zatímco protilátky pro N mají malý ochranný efekt.

Viry typu A a B každoročně projdou mírnou genetickou mutací. Po 20 až 30 letech dochází k velikým změnám antigenů chřipkového viru typu A, což bývá důvod vzniků pandemií a velikých epidemií.

Chřipka je sezónní onemocnění a nejčastěji se vyskytuje v zimních a jarních měsících. Zdrojem infekce může být nakažený člověk nebo zvíře. K přenosu dochází mluvením, kašláním, kýčáním apod. Chřipka je prudký zánět dýchacích cest, který po uplynutí inkubační doby 12 až 48 hodin, projeví rychlým nástupem horečky, třesavkou, velkými bolestmi hlavy, kloubů a pocitem těžké schvácenosti.

Chřipka má každoročně za následek tisíce úmrtí na celém světě. Dokonce v letech 1995 až 96 bylo v průběhu chřipkové epidemie postiženo zhruba 11% obyvatel České republiky. Během sedmi týdnů bylo nahlášeno více než 90 000 komplikací a došlo k více jak 12 000 úmrtím.

V letech 1960 až 1970 Světová zdravotnická organizace (SZO) vybudovala síť mezinárodního dohledu, pro zjištění kmenů, které převažují nebo představují dominantní chřipkové antigeny. Na základě posbíraných informací SZO doporučuje výrobcům, které kmeny používat při výrobě vakcín pro období očkování v daném roce. Chřipkové vakcíny se uvádějí na trh přibližně od poloviny října v roce, pro který byly chřipkové kmeny stanoveny.

Model SIR

Pro tento model se předpokládá, že v dané uzavřené populaci o N jedincích se v daném časovém okamžiku t nachází $S(t)$ dosud zdravých, nemocí ohrožených jedinců, $I(t)$ infikovaných, aktivně nemoc přenášejících osob a $R(t)$ osob, které nemoc nemají a jsou odolní vůči nákaze - zvýšenou imunitou, izolací nebo smrtí.

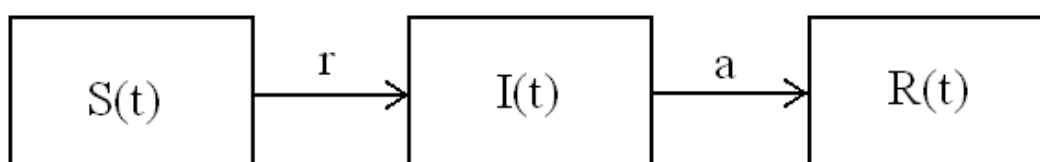
Dále se předpokládá:

- nemoc se šíří kontaktem mezi infikovanými a zdravými, ohroženými osobami
- nemoc se vyvíjí ihned po infikujícím kontaktu
- populace je homogenní - všichni ohrožení jedinci jsou stejně ohrožení a všichni infikovaní jsou stejně infekční a pravděpodobnost setkání jakýchkoliv dvou jedinců v populaci je stejná
- populace má konstantní velikost - nepředpokládáme ani narození nových jedinců, ani migraci a všichni zemřelí jsou zahrnuti do skupiny osob $R(t)$, kteří již nemoc absolvovali

Potom platí tato rovnice:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N = konst.$$

Model založený na existenci složek S, I a R nazýváme modelem SIR (Susceptibles-Infectives-Removals). Matematická konstrukce modelu vychází z předpokladu, že nárůst infikovaných osob je úměrný počtu ohrožených a infikovaných osob $\sim r \cdot S(t) \cdot I(t)$, kde $r > 0$ je konstantou úměrnosti. Ohrožených osob stejnou rychlostí ubývá. Rychlost ubývání infikovaných osob (vyléčením, úmrtím) je úměrná počtu infikovaných osob $\sim a \cdot I(t)$. Dále je předpokládáno, že inkubační doba je zanedbatelná a že je populace tak veliká, že změny lze považovat za spojité.



obr. 1 – Model SIR

Za těchto předpokladů je matematický Kermackův – McKendrickův model definován pomocí tří diferenciálních rovnic, které popisují dynamiku jednotlivých kategorií.

$$\begin{aligned} S'(t) &= -r \cdot S(t) \cdot I(t) & S(0) &= S_0 > 0 \\ I'(t) &= r \cdot S(t) - a \cdot I(t) & I(0) &= I_0 > 0 \\ R'(t) &= a \cdot I(t) & R(0) &= R_0 = 0 \end{aligned}$$

Parametr $r > 0$ je rychlost šíření infekce (pravděpodobnost nákazy). Tento parametr tedy nastavuje míru infekčnosti choroby (snadnost přenášení infekce) a kvalitu preventivních opatření ve společnosti (izolace nemocných, preventivní léky a přípravky, úroveň hygieny ...). Druhý parametr $a > 0$ je rychlost léčení, tedy pohyb z kategorie I do kategorie R.

Druhý parametr nastavuje míru závažnosti choroby a technické i organizační prostředky při léčení choroby.

Z rovnice pro dynamiku infikovaných jedinců plyne, že stav této kategorie roste nebo klesá

$$I'(t)|_{t=0} = I_0 \cdot (r \cdot S_0 - a) <> 0$$

v závislosti na hodnotě výrazu v závorce, zda

$$S_0 <> a/r = p$$

Stav ohrožených $S(t)$ nemůže podle definiční rovnice růst, $S'(t)$ je tedy vždy menší nebo rovno 0 a $S(t)$ je pro libovolný čas t menší než S_0 . Je-li teda $S_0 < a/r$ pak i

$$I'(t) = I \cdot (rS - a) \leq 0 \text{ pro libovolný čas } t \geq 0 .$$

Funkce $I(t)$ je v tomto případě klesající ($I_0 > I(t) \rightarrow 0$ pro $t \rightarrow \infty$), což znamená, že infekce mizí a epidemie nepropukne. Pokud je ale $S_0 > a/r$ potom skupina $I(t)$ nejprve roste, což znamená, že se infekce začíná rozšiřovat mezi populací.

Stavová rovina SI

Jestliže vyjádříme chování modelu ve stavové rovině SI, dostáváme z poměru rovnic pro dynamiku zdravých a infikovaných jedinců vztah:

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(rS - a) \cdot I}{rSI} = -1 + \frac{p}{S}, p = \frac{a}{r}, (I \neq 0).$$

Integrací tohoto vztahu dostáváme :

$$I + S - r \cdot \ln(S) = konst. = I_0 + S_0 - r \cdot \ln(S_0)$$

z čehož vyplývá, že:

$$\begin{aligned} I + S &= I_0 + S_0 - r \cdot \ln(S_0) + r \cdot \ln(S) = \\ &= I_0 + S_0 - r \cdot (\ln(S_0) - \ln(S)) \end{aligned}$$

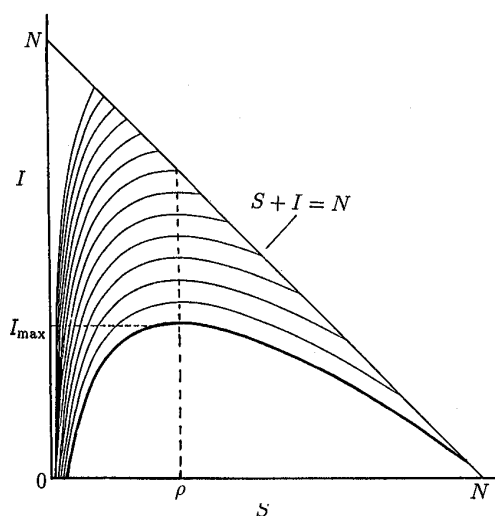
Protože je $S < S_0$ pak $I + S < I_0 + S_0$ a protože je počáteční hodnota $R_0 = 0$, je z podmínky o uzavřenosti sledované populace $S_0 + I_0 = N$. Tedy $0 \leq I + S < N$.

Maximální počet infikovaných

Jestliže epidemie již propukla je velice dobré znát maximální počet infikovaných. $I(t)$ bude maximální, jestliže $I'(t) = 0$ a to bude pro $S = a/r = p$. Dosadíme-li tuto rovnost do příslušné rovnice dostaneme:

$$\begin{aligned} I_{\max} &= p \cdot \ln(p) - p + I_0 + S_0 - p \cdot \ln(S_0) = \\ &= -p + p \cdot \ln(p/S_0) = N - p + p \cdot \ln(p/S_0) \end{aligned}$$

Pro libovolné počáteční hodnoty I_0 a $S_0 > p$ začíná stavová trajektorie na přímce spojující body $(0, N)$ a $(N, 0)$ a stoupá k vyšším hodnotám $I(t)$, nárůst nemusí být veliký, když je I_0 blízké I_{\max} . Když je $S_0 < r$, hodnoty $I(t)$ pro rostoucí t okamžitě klesají a tím pádem se epidemie neobjeví.



obr. 2 – převzato z [Holcik]

Stavová rovina RS

Ve stavové rovině RS je

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{p}$$

A z toho vyplývá, že:

$$S = S_0^{-R/p} \geq S_0^{-N/p} > 0 \text{ a } 0 < S(\infty) \leq N$$

Ve skutečnosti je situace ještě specifitější, protože je $0 < S(\infty) \leq p$. Protože je $I(\infty)$ roven 0, vyplývá z rovnice pro součet jedinců v populaci, že $R(\infty) = N - S(\infty)$

$$S(\infty) = S_0^{\left[\frac{R(\infty)}{p}\right]} = S_0^{\left[\frac{N-S(\infty)}{p}\right]}$$

Celkový počet infikovaných osob je:

$$I_{\text{celk}} = I_0 + S_0 - S(\infty)$$

Epidemie tedy ustupuje nikoli nedostatkem nakažených schopných osob, ale slabostí infekce.

V praxi je někdy velmi obtížné stanovit přírůstek množství infikovaných jedinců, ale na druhou stranu jsou známy údaje popisující dynamiku kategorie rezistentních $R(t)$.

$$\begin{aligned} R'(t) &= a \cdot I(t) = a \cdot (N - R(t) - S(t)) = \\ &= a \cdot (N - R(t) - S_0^{-R(t)/p}), \quad R(0) = 0 \end{aligned}$$

Je-li $R/p < 1$ lze rovnici zjednodušit exponenciálního členu do řady a po zanedbání členů vyššího řádu dostáváme:

$$\frac{dR}{dt} = a \left[N - S_0 + \left(\frac{S_0}{p} - 1 \right) R - \frac{S_0 R^2}{2p^2} \right]$$

Analytické řešení zjednodušené diferenciální rovnice pro $R(t)$ má tvar:

$$R(t) = \frac{\rho^2}{S_0} \left[\left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right) + \alpha \operatorname{tgh} \left(\frac{\alpha a t}{2} - \Phi \right) \right]$$

kde

$$\alpha = \left[\left(\frac{S_0}{\rho} - 1 \right)^2 + \frac{2S_0(N - S_0)}{\rho^2} \right]^{1/2} \quad \Phi = \frac{\operatorname{tgh}^{-1}((S_0/\rho) - 1)}{\alpha}$$

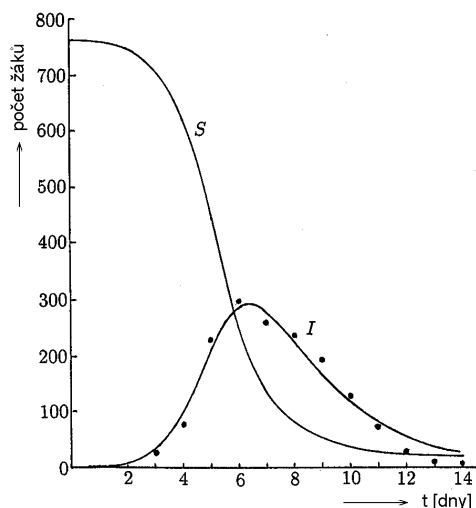
Aplikace modelu SIR

Epidemie chřipky na anglické chlapecké internátní škole

Jednalo se o epidemii, kterou způsobil jeden nakažený student z celkového počtu 763 studentů, z nichž 512 studentů během 14 dní onemocnělo. Parametry modelu byly odvozeny z reálných hodnot vývoje nemoci.

$$N = 762, I_0 = 1, r = 2,18 \cdot 10^{-3} \text{ den}^{-1} \text{ a } a = 0,44 \text{ den}^{-1} (p = 220)$$

Křivky na grafu na obr. 3 byly vypočteny a body představují skutečné hodnoty.



obr. 3: Průběh epidemie na internátní škole – převzato z [Holcik]

Hong Kongská chřipka

Během zimy mezi roky 1968 a 1969 byly Spojené státy napadeny novým smrtelným druhem chřipky, která byla pojmenována Hong Kongská chřipka podle místa objevení.

Pro tento zvláštní druh chřipky (Hong Kongská chřipka v New Yourku) byl stěží někdo imunní na začátku epidemie, takže všechny obyvatele lze považovat za dosud zdravé. Počátečný stav infikovaných byl asi 10.

$$S(0) = 7\,900\,000$$

$$I(0) = 10$$

$$R(0) = 0$$

$$s(0) = 1$$

$$i(0) = 1,27 \cdot 10^{-6}$$

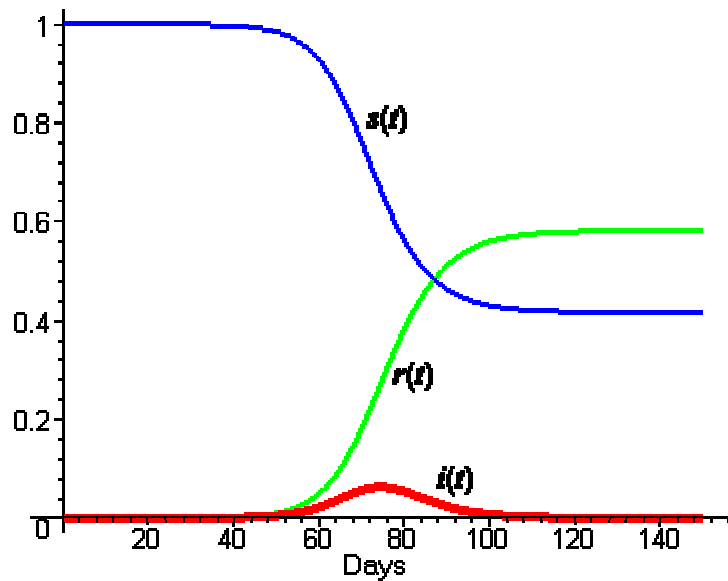
$$r(0) = 0$$

$$s(t) = S(t)/N$$

$$i(t) = I(t)/N$$

$$r(t) = R(t)/N$$

Pro tento model šíření epidemie Hong Kongské chřipky byl zvolen parametr $a = 1/3$, protože průměrná doba infekce byla asi 3 dny. Parametr r byl nastaven na $r = 1/2$, protože bylo odhadnuto, že každá nakažená osoba infikuje každý druhý den další osobu. Na následujícím obrázku jsou vidět vypočtené křivky znázorňující průběh epidemie.



obr. 4: Průběh infekce Hong Kongské chřipky v New Yourku – převzato z [Smith]

Jiný model – Jednoduchý buněčný automat

Pro modelování šíření chřipky typu A byl nalezen i jiný model používající jednoduchý buněčný automat, ale tento model nepatří mezi matematické modely. Buněčný automat je popsán v [Beauchemin].

Zdroje

- [Beauchemin] BEAUCHEMIN, C., SAMUEL, J., TUSZINSKI, J., *A Simple Cellular Automaton Model for Influeza A Viral Infections* [online], SAMSI, [citace 27. prosince 2005].
Dostupný z WWW: <http://www.samsi.info/200405/compbio/workinggroup/cell/CA_flu_model.pdf>
- [Holcik] HOLČÍK, J., Modelování biologických systémů – Kapitola 8 Epidemiologické modely [online], [citace 10. prosince 2005].
Dostupný z WWW: <<http://www.fbmi.cvut.cz/f/courses/prednaska-8/30.ppt>>
- [Lindovsky] LINDOVSKÝ, P., Chřipka [online], [citace 11. ledna 2006].
Dostupný z WWW: <<http://www.medlin.cz/graphics/chripka.pdf>>
- [Smith] SMITH, D., MOORE, L., *The SIR Model for Spread of Disease* [online], Journal of Online Mathematics and its Applications, [citace 10. ledna 2006].
Dostupný z WWW: <<http://www.joma.org/mathDL>>