



Fizyk i wirusy, czyli co wspólnego mają ze sobą fizyka i epidemiologia

Adam Kleczkowski

Dept. Computing Science and Mathematics Univ. of Stirling

Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że obecnie mamy trzeci stopień zagrożenia pandemią grypy. Naukowcy nie pytają już „czy”, ale „kiedy” wybuchnie – podkreślali specjaliści ds. chorób zakaźnych na konferencji prasowej w Warszawie. W czasie sezonowej epidemii grypy choruje od 5 do 25% populacji. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że w czasie pandemii może zachorować od 25 do 50% całej populacji i mogą umrzeć dziesiątki tysięcy osób.

Pojawienie się pandemii grypy może zatem sparaliżować funkcjonowanie najbardziej zorganizowanego kraju.

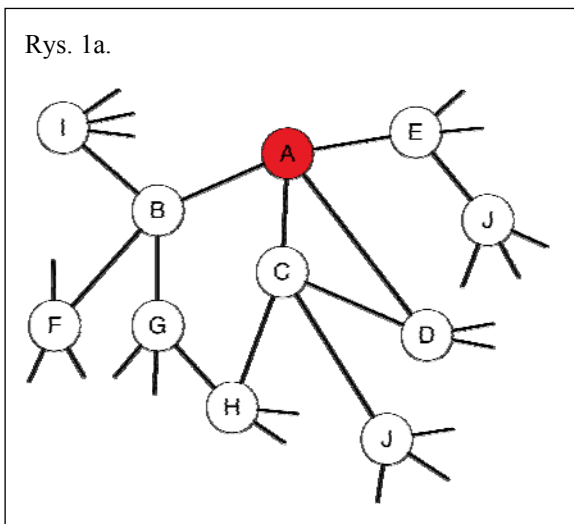
Prof. Andrzej Gładysz

Tak donosiły różne gazety i portale internetowe w listopadzie 2009 roku. Kiedy w zeszłym roku Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła stan pandemii grypy, wiele rządów na świecie zastanawiało się nad zakupem wystarczającej ilości lekarstw i środków. Na jakiej podstawie naukowcy – jak się później okazało błędnie – ocenili ryzyko związane z epidemią grypy?

W jaki sposób możemy przewidzieć ilość zachorowań na grype albo na inną chorobę? Jak możemy zaplanować sposoby zapobiegania i zwalczania wybuchu pandemii? Wbrew pozorom pytania stawiane przez lekarzy nie są tak różne od pytań stawianych przez fizyków i chemików, a i metody stosowane w epidemiologii mają wiele wspólnego z pracami z tych, jakże nie-medycznych dziedzin. Odpowiedź jest bardzo prosta: Modele matematyczne opisujące reakcje chemiczne lub jądrowe mogą być użyte do opisu reakcji łańcuchowej rozwoju choroby. Na tym jednak analogie się nie kończą – współczesne modele rozprzestrzeniania się epidemii nie tylko czerpią inspirację z takich dziedzin jak fizyka ciała stałego, fizyka statystyczna czy teoria sieci komputerowych – ale same są w czołowie rozwoju naukowego w dziedzinach takich jak teoria sieci. Najważniejsze czasopisma naukowe świata fizyki – *Physical Review Letters*, *Physical Review E* czy *European Physics Journal* – dużo miejsca poświęcają pracom z dziedziny epidemiologii.

Zacznijmy więc od najprostszego modelu rozprzestrzeniania się grypy. Załóżmy, że w klasie 1a jest 26 zdrowych uczniów. W języku epidemiologicznym zdrowe, ale podatne na choroby osoby nazywane są z angielskiego *Susceptible* (w skrócie *S*), a w języku polskim *podatne*. Pewnego dnia Alicja przyszła do szkoły zakażona wirusem grypy – w terminologii epidemiologicznej była ona *Infectious*, czyli zainfekowana i zdolna do roznoszenia choroby (w skrócie *I*).

Rys. 1a.

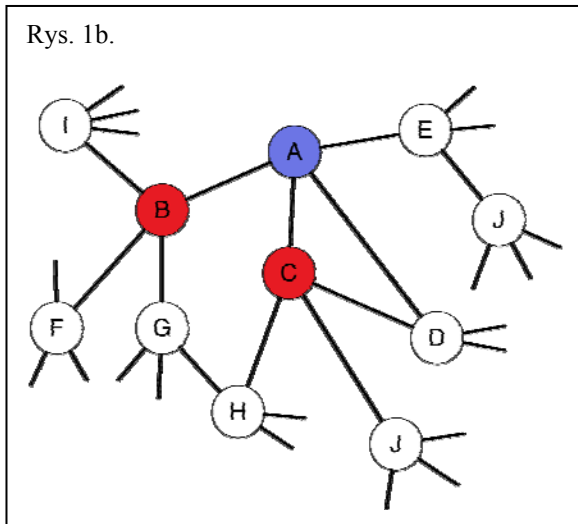


Alicja brała tego dnia udział w czterech lekcjach, na każdej lekcji siedząc obok innej osoby (jak każdy inny uczeń). Można więc założyć, że potencjalnie może ona przekazać chorobę 4 osobom, Bartkowi, Celinie, Dorocie i Edwardowi – liczba kontaktów każdej z osób w klasie wynosi $C = 4$, patrz rys. 1a. Nie każdej z tych osób Alicja przekazała tego dnia wirus – prawdopodobieństwo, że to nastąpiło wynosi $\beta = 0,5$. Alicja może więc przekazać

chorobę albo 1 osobie, albo 2 osobom, albo 3 osobom, albo nawet 4 osobom, albo nikomu, dopóki albo nie wyzdrowieje, albo mama nie położy jej do łóżka – w obu tych przypadkach Alicja nie będzie już dalej zarażać innych osób. Założymy, że Alicja zdrowieje z prawdopodobieństwem $g = 0,5$ każdego dnia, niezależnie od tego, jak długo Alicja była poprzednio chora. Tak więc każdego dnia z prawdopodobieństwem $g = 0,5$ Alicja przestaje być chora, a z prawdopodobieństwem $1 - g = 0,5$ jest dalej chora. W terminologii epidemiologicznej osoby, które przeszły przez chorobę nazywane są *Recovered* lub *Removed* – po polsku ozdrowiałe (w skrócie *R*). W przypadku grypy lub podobnych chorób osoba, która przeszła przez chorobę i wyzdrowiała nabywa odporność na całe życie – albo przynajmniej do pojawienia się nowego szczepu choroby. Bardziej poważne choroby, jak AIDS, kończą się śmiercią zarażonej osoby, co również można uwzględnić w modelu.

Model, w którym populację dzielimy na trzy grupy: osób podatnych *S*, zainfekowanych *I* oraz ozdrowiałych (lub martwych) *R* nazywamy w skrócie modelem *SIR*. Model *SIR* został po raz pierwszy sformułowany w 1927 roku przez Kermacka i McKendricka. Anderson McKendrick (1876–1943) był szkockim lekarzem i epidemiologiem, ale również interesował się matematyką. William Kermack (1898–1970) był również Szkotem i specjalizował się w biochemii. Ciekawostką jest to, że wskutek wypadku w laboratorium w roku 1924, Kermack całkowicie oślepl. Tak więc, przez resztę życia wszystkie obliczenia matematyczne musiał prowadzić w pamięci. O Kermacku można przeczytać w artykule w *International Journal of Epidemiology* (<http://ije.oxfordjournals.org/cgi/content/full/30/4/696>), a o życiu i działalności McKendricka w Wikipedii (http://en.wikipedia.org/wiki/Anderson_Gray_McKendrick).

Rys. 1b.

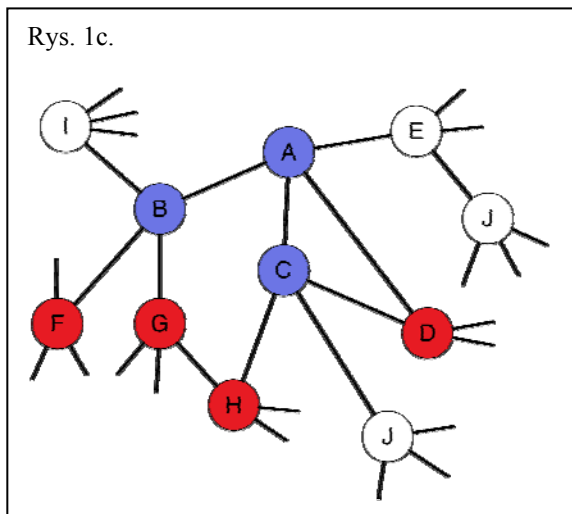


Wróćmy jednak do Alicji i klasy 1a. Następnego dnia w klasie może już być poza Alicją dwoje zarażonych (ponieważ $C\beta = 2$), powiedzmy, że są to Bartek i Celina, patrz rysunek 1b. Ponieważ prawdopodobieństwo wyzdrowienia jest dość duże, $g = 0,5$, a więc Alicja może już być zdrowa, ale odporna na chorobę (czyli w grupie R), podczas gdy w grupie I będą dwie osoby (Bartek i Celina). Alicja jednak może wyzdrowieć dopiero póź-

niej, co jednak tylko trochę komplikuje nasze rozważania. Średnio rzecz biorąc, każda zarażona osoba jest chora – i może zarazić następne osoby! – przez dwa dni. Wynika to z rachunku prawdopodobieństwa – **proces wyzdrowienia jest bowiem procesem Poissona ze średnim czasem oczekiwania $1/g = 2$ dni.**

Ponieważ dla uproszczenia zakładamy, że osoba zarażona natychmiast rozprzestrzenia dalej chorobę, Bartek może zarazić następne dwie osoby (Franka i Grzegorza). Podobnie Celina – powiedzmy, że zaraziła Hanię i Dorotę. Jeśli więc klasa jest bardzo duża, jeszcze następnego dnia możemy mieć już trzy osoby w grupie R (Alicja, Bartek i Celina), cztery osoby w grupie I (Dorotę, Franka, Grzegorza i Hanię) oraz pewną ciągle dużą liczbę osób w grupie S , patrz rys. 1c. Jeśli jednak klasa nie jest bardzo duża, albo jeśli choroba będzie się rozwijać przez kilka dni, część osób w kontakcie z osobami aktualnie zakażonymi będzie już albo odpornych, albo właśnie chorych i wobec tego nie może zachorować.

Rys. 1c.



Zamiast więc $C\beta = 2$ nowych zarażonych osób będzie ich $C\beta S/N$, gdzie S/N jest prawdopodobieństwem, że osoba, z którą się kontaktujemy jest jeszcze zdrowa i podatna. Jeśli więc przyjmujemy, że w dniu n liczba osób podatnych, chorych i ozdrowiałych wynosi odpowiednio S_n , I_n i R_n , w dniu $n + 1$ liczba chorych wyniesie:

$$I_{n+1} = I_n + \Delta t C\beta S_n/N I_n - \Delta t g I_n$$

(gdzie $\Delta t = 1$ dzień). Dzielimy przez Δt i przechodząc z krokiem czasowym do zera dostaniemy równanie różniczkowe:

$$dI/dt = C\beta S/N I - g I, \quad (1) \text{ SIR}$$

jedno z trzech równań modelu Kermack-McKendrick z roku 1927 i podstawowego modelu *SIR* używanego po dziś dzień w epidemiologii. Pozostałe równania opisują liczbę osób podatnych i ozdrowiałych:

$$dS/dt = -C\beta S/N I, \quad (2) \text{ SIR}$$

$$dR/dt = g I. \quad (3) \text{ SIR}$$

Niestety, powyższy układ równań różniczkowych jest nieliniowy i nie ma rozwiązania analitycznego. Można go jednak stosunkowo łatwo rozwiązać numerycznie używając programów takich jak Mathematica czy Matlab. Wersję ze skończonym krokiem czasowym Δt można nawet rozwiązać używając arkusza kalkulacyjnego takiego jak Excel. Można jednak również wglądnąć w strukturę równań i próbować zgadnąć, jakiego rodzaju rozwiązania może mieć ten układ równań nawet bez ich rozwiązywania. Sprawdźmy najpierw, czy rzeczywiście całkowita liczba osób w klasie 1a jest stała. Dodając równania stronami otrzymujemy

$$dS/dt + dI/dt + dR/dt = 0,$$

$$d/dt (S + I + R) = dN/dt = 0,$$

a więc $N = S + I + R$ jest stałe, gdzie N oznacza całkowitą wielkość populacji. Równania można oczywiście zmienić, uwzględniając narodziny, śmierć oraz migracje w populacji. Więcej o równaniach *SIR* można przeczytać na http://en.wikipedia.org/wiki/Compartmental_models_in_epidemiology.

Stawiamy sobie teraz pytanie: Czy przy zadanych wartościach parametrów C , β , g oraz wartościach początkowych $S(0)$, $I(0)$ i $R(0)$, infekcja rozprzestrzeni się, czy nie? Jest to bardzo ważne i praktyczne pytanie. Wartości C , β i g są (przynajmniej w teorii) znane. C jest uwarunkowane strukturą społeczną społeczeństwa, ponieważ określa jak wiele osób znajduje się w naszej strefie wpływów (w epidemiologii często używa się pojęcia kontaktu bądź sąsiada, tak więc C określa średnią liczbę kontaktów lub sąsiadów, z którymi się kontaktujemy). β z kolei mierzy jak szybko rozprzestrzenia się choroba, co może, przynajmniej

teoretycznie zostać zmierzone w laboratorium. Małe wartości β odpowiadają chorobom mało zakaźnym (jak np. trąd), duże wartości β odpowiadają chorobom bardzo zakaźnym (jak np. grypa, odra bądź słynna czarna ospa, znana z tego, że doprowadziła do śmierci 1/3 wszystkich mieszkańców średniowiecznej Europy w XV wieku; http://en.wikipedia.org/wiki/Black_Death). Choć zmierzenie C jest bardzo trudne, można czasami wyznaczyć wartość $C\beta$ na podstawie eksperymentów bądź obserwacji epidemii w jej wczesnych stadiach. Problem wyznaczenia $C\beta$ na podstawie danych obserwacyjnych jest w chwili obecnej jednym z najważniejszych i najtrudniejszych problemów w epidemiologii i przedmiotem wielu prac naukowych. Prawdopodobieństwo wyzdrowienia, g , bądź średni czasokres infekcji pojedynczej osoby, $1/g$, jest prawdopodobnie najłatwiejsze do wyznaczenia, na przykład na podstawie obserwacji klinicznych.

Powiedzmy jednak, że znamy wartości parametrów C , β i g , wiemy również, że na początku epidemii wszyscy są zdrowi poza niewielką liczbą osób zarażonych, tzn. $R(0) = 0$, $S(0) = N - I(0)$ i $I(0)$ jest znacznie mniejsze niż N . Zaczniemy najpierw od małych t , czyli od samego początku epidemii. Czy osób chorych w ogóle zacznie przybywać, czyli czy $dI/dt > 0$? Z równań SIR wynika, że

$$dI/dt = (C\beta S(0)/N - g) I > 0,$$

tylko jeśli $C\beta S(0)/N - g > 0$ albo $C\beta S(0)/(N g) > 1$ (założyliśmy, że we wczesnych stadiach choroby $S(t) \approx S(0)$) – oczywiście I , S i R są zawsze nieujemne, podobnie jak i wszystkie parametry, C , β i g . Kryterium rozprzestrzeniania się choroby zależy od liczby osób podatnych na początku epidemii, $S(0)$, nie jest więc cechą charakterystyczną choroby. W większości przypadków mamy do czynienia z dużymi populacjami, w których przeważająca liczba osób jest zdrowa (podatna), a jedynie jedna bądź kilka jest chorych. Tak więc, $S(0) \approx N$ i powyższe kryterium może zostać uproszczone do

$$C\beta/g > 1.$$

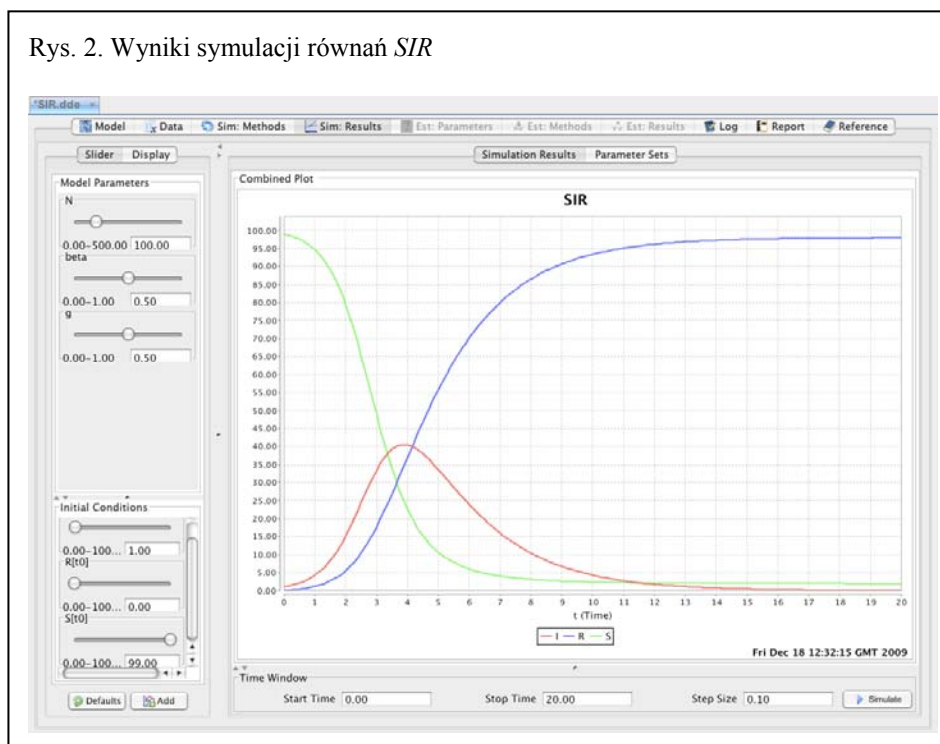
Oznaczmy

$$R_0 = \frac{C\beta}{g},$$

jako *bazowy współczynnik reprodukcji*, który zależy wyłącznie od parametrów charakteryzujących chorobę, a nie populację, w której ona się rozprzestrzenia. Można więc mówić o R_0 dla grypy, odry bądź AIDS, a niekoniecznie dla grypy w klasie 1a albo w całej szkole. Nie musimy więc cały czas myśleć o tym, ilu zdrowych, a ilu odpornych na chorobę jest w danej chwili w danym kraju lub mieście. R_0 ma przy tym bardzo interesującą interpretację. Jeśli w całkowicie zdrowej i podatnej populacji pojawi się jedna osoba zarażona, to średnio rzecz biorąc spowoduje R_0 przypadków wtórnych. Kryterium $R_0 > 1$ oznacza wtedy,

że każda chora osoba średnio powoduje więcej niż jeden przypadek wtórny. Choroba może się więc rozwijać lawinowo.

Rys. 2. Wyniki symulacji równań *SIR*



Co nam to przypomina w fizyce? Jak do tej pory mowa była wyłącznie o *wirusach*, gdzie więc ów tytułowy *fizyk*? Warunkiem łańcuchowych reakcji jądrowych jest, ażeby każdy neutron spowodował pojawienie się więcej niż jednego neutronu w każdym kroku reakcji. Ilość neutronów, a zatem i ilość energii, będzie wtedy narastać wykładniczo. Podobny mechanizm działa w przypadku chorób – komplikacją jest jednak to, że w bryłce uranu mamy 10^{23} atomów, a więc reakcja może narastać wykładniczo przez długi czas. W populacjach i chorobach N jest znacznie mniejsze i epidemia po okresie narastania będzie wygasać, patrz rys. 2. Rysunek ten został sporządzony przy użyciu programu DEDiscover, <http://cbim.urmc.rochester.edu/> – kod symulujący model *SIR* można znaleźć na stronie autora, <http://www.mathbio.com/foton/sir.dde>.

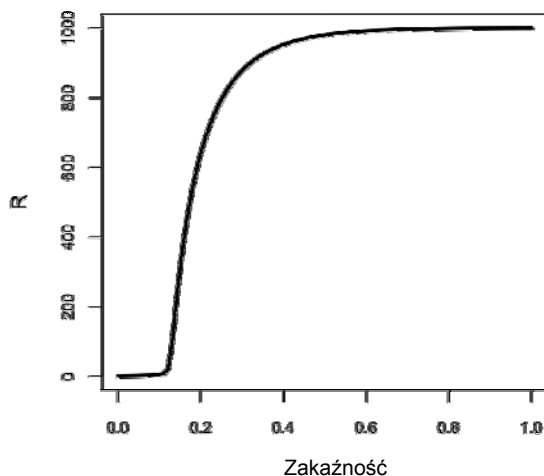
Istnieją jeszcze inne, głębsze analogie między modelem *SIR* a fizyką i chemią. Nie przypadkiem bowiem Kermack był chemikiem. Rozważmy reakcję chemiczną zachodzącą między dwoma cząsteczkami A i B. Załóżmy, że reakcja $A + B$ produkuje dwie cząsteczki B – taką reakcję nazywamy reakcją *autokata-*

lityczną. Na początku mamy tylko cząsteczki A. Dodajemy kilka cząsteczek B i wkrótce mamy pełno cząsteczek B powstających w reakcji $A + B \rightarrow 2B$. Odpowiada to procesowi zarażania. Potrzebujemy jeszcze uwzględnić proces zdrowienia, co można łatwo zrobić przez dodanie reakcji $B \rightarrow X$. Równania kinetyki opisujące te dwie reakcje dokładnie odpowiadają równaniom modelu *SIR*. Podstawowym założeniem tych równań jest proporcjonalność szybkości reakcji do iloczynu koncentracji substancji składających się z cząsteczek A i B, tzw. *prawo działania masy*, http://pl.wikipedia.org/wiki/Prawo_dzia%C5%82ania_mas. Założenie to jest spełnione, jeśli substancje są dobrze wymieszane, tzn. w sąsiedztwie cząsteczki A zawsze znajdzie się odpowiednia, średnia liczba cząsteczek B. Założenie to jest często spełnione w reakcjach chemicznych. Czy prawdziwe jest ono jednak dla ludzi i epidemii?

Zanim spróbujemy zastanowić się nad odpowiedzią na to pytanie, wróćmy na moment do naszych równań *SIR*. Rozważaliśmy już przypadek na początku epidemii i pokazaliśmy, że $R_0 > 1$ jest warunkiem na to, ażeby epidemia w ogóle się zaczęła. Nie mówi nam to jednak nic o tym co się z epidemią dzieje w późniejszym czasie. Możemy tego jednak się łatwo domyślić, nawet bez rozwiązywania równań. Wróćmy do naszego przykła-

du z klasą 1a. Epidemia zaczęła się od Alicji, ale już wkrótce większość dzieci zaczyna chorować. Ilość nowych przypadków choroby zaczyna spadać, ponieważ zaczyna brakować osób zdrowych, które można zarazić. Ponieważ równocześnie osoby chore zdrowieją – i uodparniają się na chorobę! – epidemia znacznie powoli wygasać. Wydaje się więc, że na końcu pozostaną już tylko osoby uodpornione. Ale tutaj czeka nas niespodzianka: Na ogół pozostaje również grupa osób podatnych, które choroby nie zdążyły „złapać”. Dlaczego tak się stało? W każdym momencie mamy bowiem dwa konkurencyjne procesy. Z jednej strony choroba jest przekazywana coraz to nowym osobom, z drugiej strony natomiast osoby chore zdrowieją, a więc coraz mniejsza jest szansa

Rys. 3. Całkowita wielkość epidemii w funkcji prawdopodobieństwa zarażenia



przekazania choroby. Na początku epidemii, kiedy jeszcze zostało dużo osób podatnych, pierwszy proces dominuje nad drugim. Pod koniec epidemii, kiedy zostało już niewiele osób podatnych, większość kontaktów ma miejsce między osobami z grup I i R . Tak więc proces drugi dominuje nad pierwszym. Co się dzieje z $I(t)$, gdy t zmierza do nieskończoności? Na końcu epidemii $I(\infty) = 0$. A co z $R(t)$? $R(\infty)$ określa ostateczną wielkość epidemii, natomiast $S(\infty) = N - R(\infty)$. Aby znaleźć $R(\infty)$, podzielmy drugie z równań SIR przez trzecie. Dostajemy wtedy

$$dS/dR = C\beta/(gN) S.$$

Jest to równanie różniczkowe, z którego łatwo możemy znaleźć S jako funkcję R ,

$$S(R) = A e^{C\beta/g R/N},$$

ze stałą całkowania A . Wiemy też, że na początku epidemii $R = 0$, a $S \approx N$, co pozwala nam wyznaczyć $A = N$ i otrzymać następujące równanie na $R(\infty)$

$$N - R(\infty) = N e^{C\beta/g R(\infty)/N}.$$

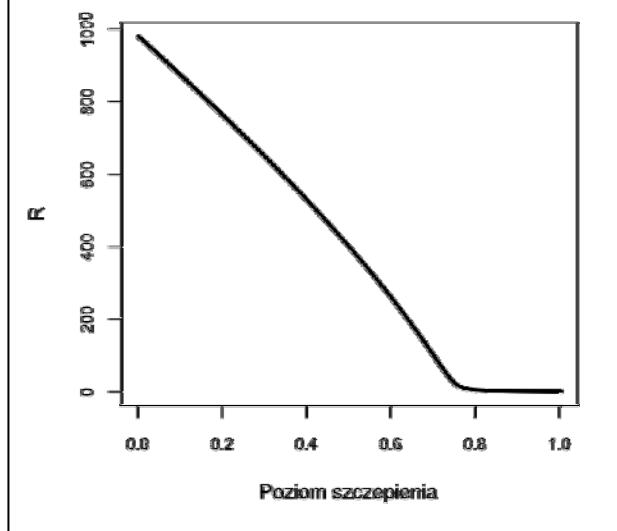
Równanie to nie ma rozwiązania analitycznego, ale można je bardzo łatwo rozwiązać numerycznie, patrz rys. 3. Oczywiście rozpoznajemy $C\beta/g$ jako naszego dobrego znajomego R_0 . Widzimy też, że $R_0 = 1$ odgrywa znowu istotną rolę, jako punkt bifurkacji rozwiązań równań SIR . $R_0 < 1$ odpowiada sytuacji, kiedy epidemia nie rozwija się, choroba szybko wygasa i populacja zawiera praktycznie same osoby zdrowe – i podatne na choroby. Jeśli jednak $R_0 > 1$, liczba osób, które przeszły przez chorobę gwałtownie wzrasta i dla stosunkowo niedużych wartości R_0 mamy już do czynienia z bardzo poważnym wybuchem epidemii.

Jakie z tego możemy wyciągnąć wnioski praktyczne? Załóżmy, że mamy do czynienia z nowym wirusem grypy. Cała populacja jest na niego podatna, a gdzieś pojawiły się osoby chore. Osób z symptomami grypy przybywa coraz więcej, coraz więcej też mamy danych pozwalających nam na wyznaczenie R_0 . Jeśli znamy R_0 i wiemy, że $R_0 > 1$, możemy przewidzieć, ile osób na grypę zachoruje. Oczywiście w rzeczywistości sytuacja jest o wiele bardziej skomplikowana (o czym poniżej), ale jest to dokładnie mechanizm, jaki spowodował, że

Rys. 4. Noś maskę, myj ręce!
http://www.cuhk.edu.hk/health_promote_protect/oldsars/mask.htm



Rys. 5. Całkowita wielkość epidemii w funkcji poziomu szczepienia.



w 2009 roku WHO ogłosiła stan pandemii grypy i przewidywała (jak się okazało błędnie), ile osób może na H1N1 zachorować (R_0 w tym przypadku wynosiło tylko nieco powyżej 1). Inny wniosek to taki, że jeśli udałoby się nam jakoś obniżyć R_0 poniżej 1, np. przez obniżenie C lub β , to może udałoby się epidemię zatrzymać. C można obniżyć np. przez zamknięcie szkół, a β przez mycie rąk bądź stosowanie wirusobójczego żelu, patrz rys. 4.

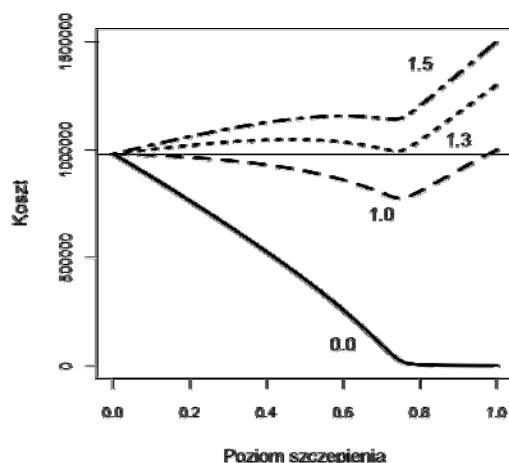
O ile prace McKendricka i Kermacka znane były od wielu lat, poważne zainteresowanie modelami epidemiologicznymi datuje się od prac Bartletta i Baileya z lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Klasyczną zaś pozycją literatury („Biblią” dla epidemiologów), do której odwołują się naukowcy do dnia dzisiejszego, jest książka Roberta Maya i Roya Andersona z 1991, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Robert May, późniejszy przewodniczący najbardziej prestiżowej akademii nauk w świecie, The Royal Society, jest z wykształcenia fizykiem, choć większość życia pracował w ekologii i epidemiologii http://en.wikipedia.org/wiki/Robert_May,_Baron_May_of_Oxford.

Innym sposobem na powstrzymanie epidemii jest profilaktyczne szczepienie. Wróćmy do naszego kryterium na wykładniczy wzrost liczby przypadków, $C\beta S(0)/(Ng) > 1$. Poprzednio uprościliśmy go zakładając, że $S(0) \approx N$. Tak nie musi być jednak zawsze. Możemy na przykład zastosować prewencyjne szczepienia, które powodują, że osoby zaszczepione przestają być podatne, a stają się odporne. W niektórych modelach zakłada się dla uproszczenia, że takie osoby można również zaklasyfikować do grupy R . My jednak chcemy odróżnić osoby, które nabyły odporność po chorobie i osoby, które były zaszczepione, dlatego wprowadzimy odrębną grupę osób *szczepionych*, V . Załóżmy więc, że zaszczepionych zostało vN osób (np. $v = 0,9$, jeśli zaszczepionych zostało 90% osób). W przybliżeniu więc $S(0) \approx (1 - v)N$. Jaką dużą część populacji musimy zaszczepić, żeby choroba nie mogła się rozwijać? Odpowiedź jest bardzo prosta, poziom szczepienia zależy od R_0 :

$$C\beta(1-v)N/(Ng) < 1, \quad \text{czyli} \quad v = 1 - 1/R_0.$$

Jest to bardzo ważny wynik otrzymany przy użyciu bardzo prostej analizy matematycznej. Oznacza on, że żeby powstrzymać epidemię *nie musimy zaszczepić wszystkich osób!* Musimy jednak zaszczepić dostatecznie dużo osób, ażeby powstrzymać rozwój choroby. Modele opisujące takie choroby wieku dzieciennego jak odra, świnka czy różyczka są nieco bardziej skomplikowane, ale otrzymuje się na ich podstawie podobny wynik. Na przykład w przypadku odrę, potrzeba zaszczepić prawie 90% populacji. W wielu krajach (np. w Wielkiej Brytanii) taki poziom udało się osiągnąć już w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku i odra praktycznie przestała zagrażać. Na przełomie wieku XX i XXI pojawiły się informacje o problemach związanych ze szczepionkami, między innymi na odrę. Efektem był spadek poziomu szczepień i wzrost zachorowań. W Wielkiej Brytanii szacuje się, że tylko 80% dzieci szczepionych jest obecnie na odrę – nie jest to poziom wystarczający do eliminacji tej choroby (patrz: http://en.wikipedia.org/wiki/Measles_outbreaks_in_the_2000s). Rysunek 5 pokazuje zależność $R(\infty)$ od proporcji szczepionych osób v dla populacji 1000 osób. Wynika z tego, że jeśli zaszczepimy wszystkich, to nikt nie będzie chory (*oczywiste!*). Ale wynika też, że jeśli zaszczepimy 75% populacji ($1 - 1/R_0$), to praktycznie również zapobiegniemy epidemii – ale odra nie zostanie całkowicie wyeliminowana.

Rys. 6. Całkowity koszt epidemii w funkcji poziomu szczepienia v . Liczby wskazują ile razy więcej kosztuje pojedyncza szczepionka od kosztu leczenia choroby



Założmy teraz, że pojedyncza szczepionka praktycznie nic nie kosztuje, a hospitalizacja jednego przypadku choroby kosztuje 1000 zł (rys. 6). Całkowity koszt epidemii będzie wtedy minimalny dla $v = 1$, a więc dla 100% szczepienia. Jeśli jednak koszt pojedynczej szczepionki jest porównywalny z kosztem choroby, wtedy najlepiej jest tylko zaszczepić dokładnie $v = 1 - 1/R_0$. Jeśli jednak koszt szczepionki jest dużo wyższy niż koszt choroby, najlepiej nikogo nie szczepić. Najciekawsze jest jednak to, że nawet jeśli koszt szczepionki jest wyższy od kosztu

choroby, choć nieznacznie, to i tak lepiej jest szczepić $v = 1 - 1/R_0$ populacji. Pokazuje to, jak istotne jest uwzględnienie czynnika ekonomicznego.

Dylemat szczepić, czy nie szczepić, ma również głębsze podłoże. Chris Bauch i David Earn, dwóch matematyków z Kanady, opublikowało w roku 2004 fascynujący artykuł wiążący modele epidemiologiczne podobne do rozważanych powyżej i *teorię gier* (artykuł w PNAS, 2004: <http://www.pnas.org/content/101/36/13391.full>). W artykule tym rozważają oni dwie strategie: szczepić i nie szczepić. Każda z nich ma zalety i wady: Szczepienie w bardzo niewielkiej, ale niezerowej liczbie przypadków może spowodować bardzo poważne komplikacje zdrowotne. Osoby niezaszczepione, choć unikają komplikacji, mogą za to zachorować, jeśli wybuchnie epidemia. To, która strategia jest optymalna, zależy od prawdopodobieństwa, że się zarazimy. Bauch i Earn pokazali, że na początku, kiedy szanse na zachorowanie są duże, ludzie chętnie się szczepią; w rezultacie choroba zanika. Ale kiedy szanse na zachorowanie maleją, ludzie dostrzegają ryzyko związane ze szczepieniem, poziom szczepień maleje i w efekcie choroba wraca do obiegu. Nie da się jej więc całkowicie wyeliminować. Prace Bauch i Earn rozpoczęły nową erę w epidemiologii, kiedy w studiach nad strategiami eliminacji chorób potrzebna jest współpraca nie tylko medyków i matematyków bądź fizyków, ale także i socjologów i ekonomistów, a nawet informatyków zajmujących się WiFi i Bluetooth (<http://www.cl.cam.ac.uk/~ey204/>).

Rzeczywistość nie jest jednak aż tak prosta jak model *SIR*. Po pierwsze, nikt nie zaraża natychmiast po zapadnięciu na chorobę. Najczęściej mija najpierw pewien okres, kiedy nie zdajemy sobie sprawy, że jesteśmy chorzy, a już jesteśmy w stanie zarażać innych. Przydarzyło się to autorowi, który zdawał egzamin z filozofii na studiach doktoranckich będąc już chorym na ospę, choć nie zdając sobie z tego sprawy. Egzamin autor zdał, choć zaraz po egzaminie miał już gorączkę 40°C (nie jest też pewien jak przytomne były jego odpowiedzi na temat poglądów Platona i ich relacji do filozofii fizyki). Choroba również często nie przebiega tak prosto, jak opisałem to powyżej. W szczególności najczęściej mija określony czas od zarażenia do wyzdrowienia – to znaczy, że założenie o przypadkowym procesie zdrowienia nie jest prawdziwe (i nie możemy założyć, że liczba osób wyzdrowiałych jest proporcjonalna do liczby osób chorych w każdym momencie). Wreszcie, odporność często jest tylko częściowa: osoba odporna może mieć małe, ale skończone prawdopodobieństwo ponownego zapadnięcia na chorobę (np. ospa wietrzna i półpasiec). Istnieją też różne szczepy chorób i odporność na jeden szczep wcale nie musi oznaczać odporności na inne (np. tzw. sezonowa grypa).

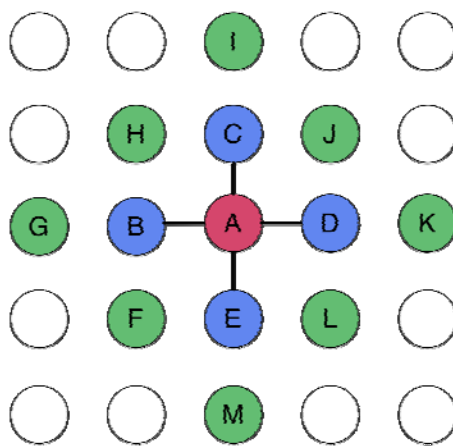
O ile różne stany osoby chorej można stosunkowo łatwo uwzględnić w modelach analogicznych do modelu *SIR* prezentowanego powyżej, to założenie o kompletnym mieszanu jest już bardzo trudno uwzględnić i czasopisma naukowe z ostatnich 10 lat pełne są prac prezentujących i analizujących modele,

które z tego założenia rezygnują. Najczęściej stosowane są modele sieciowe, w których wykorzystuje się analogie do fizyki ciała stałego (np. kryształów).

Wróćmy do naszego przykładu Alicji i klasy 1a. W dniu, w którym Alicja była chora, siedziała obok Bartka, Celiny, Doroty i Edwarda. Założenie całkowitego mieszania – które pozwala nam użyć prawa działania masy – wymaga, żeby następnego dnia Alicja siedziała obok Zbyszka, Wojtka, Urszuli i Tomasa, a jeszcze następnego obok Bartka, Doroty, Grzegorza i Hani. I tak dalej. Co więcej, jeśli chcielibyśmy przewidzieć jak choroba będzie się rozprzestrzeniać w szkole, a nie tylko w klasie 1a, musielibyśmy założyć, że z równym prawdopodobieństwem Alicja może zarazić każdą osobę w szkole. Jeśli chcielibyśmy opisać rozwój choroby w Krakowie, należałoby założyć, że Alicja może zarazić z równym prawdopodobieństwem każdą osobę w Krakowie, a nawet w całej Polsce. Jest rzeczą oczywistą, że społeczeństwa nie są tak zorganizowane, więc może najlepiej byłoby w ogóle zrezygnować z prawa działania masy. Problem jest jednak taki, że w momencie, w którym od tego prawa odchodzimy, modele stają się bardzo trudne do analizy. Rozwój technik komputerowych w ostatnich 10–20 latach spowodował jednak, że możemy budować bardzo realistyczne modele opisujące rzeczywiste kontakty milionów ludzi.

Jak możemy skonstruować najprostszy model tego typu? Załóżmy, że Alicja ma czworo najbliższych przyjaciół, Bartka, Celinę, Dorotę i Edwarda, patrz rys. 7. Celina ma również czworo przyjaciół, Alicję, Hanię, Iwonę i Janka. Dorota przyjaźni się tylko z Alicją, Jankiem, Krzyskiem i Lucyną. Krzys przyjaźni się z Dorotą i z trzema innymi osobami, z których żadna nie jest oznaczona na rys. 7 – nie przyjaźni się więc ani z Alicją, ani tym bardziej z Grzesiem lub Iwoną – nigdy więc nie może zostać zarażony bezpośrednio przez Alicję. I tak dalej. Co się stanie, kiedy Alicja zachoruje? Ponieważ założyliśmy, że prawdopodobieństwo zarażenia wynosi 0,5, od Alicji zarażą się Celina i Dorota, a Bartek i Edward na razie nie. Z przyjaciół Celiny, Alicja jest już albo chora, albo odporna na chorobę. Zarazić więc może się tylko troje „nowych” przyjaciół, każde z prawdopodobieństwem 0,5 – powiedzmy, że tylko Janek. Dorota ma teraz tylko dwoje przyjaciół, którzy są jeszcze podatni – Krzyska i Lucynę (Alicja i Janek już nie

Rys. 7. Model sieciowy

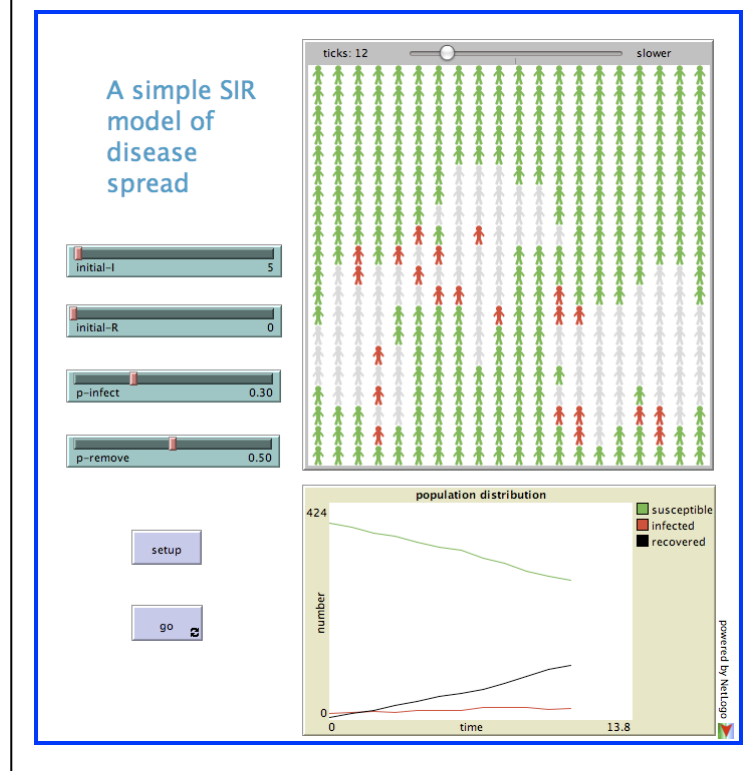


są podatni). Widać więc od razu, że choroba będzie rozprzestrzeniać się o wiele wolniej niż w przypadku, kiedy zakładamy, że prawo działania masy jest słuszne. Co więcej, rozprzestrzenianie się choroby zależy teraz bardzo silnie od *topologii sieci*. Strukturę społeczeństwa można bowiem próbować opisać jako *sieć* – osoby są jej *węzłami*, a *krawędzie* sieci oznaczają bliskie kontakty. To ilu sąsiadów ma każdy węzeł, a ilu sąsiadów ma każdy sąsiad, i tak dalej, określa topologię sieci. W naszym najprostszym przypadku, sieć jest płaska i kwadratowa, otoczenie każdego węzła zaś obejmuje czterech najbliższych sąsiadów – otoczenie takie nazywa się otoczeniem von Neumanna. Więcej o modelach sieciowych epidemii można przeczytać na http://en.wikipedia.org/wiki/Epidemic_models_on_lattices.

Jak epidemia rozwija się w modelach sieciowych? Niestety, dla modeli sieciowych niewiele można pokazać analitycznie, pozostają symulacje komputerowe. Programy do symulacji sieciowych można albo pisać samemu, albo używać gotowych języków programowania. NetLogo jest takim językiem, wymyślonym przez informatyków do pracy z sieciami komputerowymi. Przykładowy program jest dostępny na stronie internetowej autora (<http://www.mathbio.com/foton/siec/>) – przygotowany we współpracy z Dr Savi Maharaj z Uniwersytetu w Stirling (Szkocja), rys. 8. W programie tym można zmieniać prawdopodobieństwo zarażenia, β , a także prawdopodobieństwo wyleczenia, g ($C = 4$). Wreszcie można zmieniać liczbę osób, które zostały prewencyjnie zaszczepione. Ponieważ nie możemy założyć, że prawo działania masy jest słuszne, nie możemy tak łatwo obliczyć, ile osób musimy zaszczepić, żeby zapobiec epidemii. Tym niemniej możemy znowu zaobserwować taki sam efekt jak poprzednio: Nie musimy zaszczepić wszystkich w populacji, ażeby zapobiec epidemii.

Czy można, jak poprzednio, obliczyć krytyczną wartość proporcji szczepionych osób? Okazuje się, że dla prostych modeli sieciowych odpowiedź jest pozytywna. Ale, znowu potrzeba do tego fizyków. Od wielu lat studiują oni bowiem modele sieciowe w fizyce ciała stałego jak i w fizyce materiałowej. Między innymi, od dawna znane są wyniki dla modeli magnetyzmu Isinga http://en.wikipedia.org/wiki/Ising_model oraz dla modeli perkolacji http://en.wikipedia.org/wiki/Percolation_theory. Co wspólnego ma model Isinga z modelem epidemii? Fizycy już od lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku studiowali modele, w których atomy umieszczone są w węzłach sieci i charakteryzują się momentem magnetycznym – spin w górę lub w dół. Jeśli założymy, że spin w górę oznacza osobę zdrową, a spin w dół osobę chorą – to mamy do czynienia z modelem bardzo podobnym do modelu *SIR*. Podobne modele rozważali też fizycy zajmujący się *perkolacją*, np. przepływem cieczy (głównie ropy naftowej) przez materiały porowate (jak np. skały). W 1983 roku, Peter Grassberger, niemiecki fizyk, pokazał, że istnieje analogia między teorią perkolacji a rozprzestrzenianiem się chorób w modelach sieciowych, takich jak omówione

Rys. 8. Symulacja na sieci (kolorowa rycina w wersji internetowej). Zielone „ludziki” (tu ciemnoszary) to osoby podatne, czerwone (tu czarne) to osoby chore, a szare (tu jasnoszary), to osoby wyzdrowiałe (symulacje Savi Maharaj).



powyżej. Prace Grassbergera, jak i późniejsze prace szkockiego matematyka, Dennisa Mollisona, rozpoczęły okres intensywnych prac nad sieciowymi modelami epidemii. Sieci używane w tych pracach miały jednak dość prostą topologię.

Każdy przyzna, że powyższy model trochę lepiej opisuje rzeczywistość, pozostawia jednak jeszcze sporo do życzenia. O ile Alicja spotyka się na co dzień tylko z czterema przyjaciółmi, Edward jest osobą o wiele bardziej towarzyską. Nie tylko spotyka się on z Alicją oraz z Frankiem i Lucyną, przyjaciółmi Bartka i Doroty (którzy są z kolei przyjaciółmi Alicji). Edward również przyjaźni się z Piotrem, który mieszka w Warszawie, patrz rys. 9. Jeśli Edward pojedzie się z nim spotkać wtedy, kiedy jest już chory (choć o tym nie wie), Piotr może się zarazić i nawet kiedy Edward wróci już do domu, Piotr może przekazać chorobę Robertowi i Stefanowi, którzy z kolei mogą przekazać chorobę swoim przyja-

ciółom. Robert z kolei, od czasu do czasu odwiedza swoją przyjaciółkę, Victorię, która mieszka w Londynie. W ten oto prosty sposób choroba, która zaczęła się w Krakowie, przez Warszawę może dotrzeć do Londynu, a stamtąd dalej. Prowadzi to nas jednak do zupełnie nowej klasy modeli sieciowych, o czym pisać będziemy w następnych numerach.

Czym obecnie pasjonują się epidemiolodzy?

Najważniejszym tematem wciąż jest wirus grypy H1N1 i to, czego nauczyliśmy się z zeszłorocznej epidemii. Modele sieciowe oraz tzw. *agent-based models* cieszą się coraz większą popularnością. Estymacja parametrów, a w szczególności R_0 jest ciągle wielkim problemem, szczególnie na podstawie tylko kilku dni bądź tygodni obserwacji epidemii, która dopiero co się zaczęła, o której niewiele wiemy, ale usiłujemy przewidzieć, czy się rozwinie w pandemię. Chcemy nie tylko wiedzieć, ile szczepionek, a ile łóżek szpitalnych mamy przygotować, ale również ile śmiertelnych przypadków może wystąpić za tydzień albo za miesiąc. Chcemy też wiedzieć, jak modelować zachowanie się ludzi w odpowiedzi na informację o epidemii, a także jak planować strategie zwalczania choroby. W pracach tych używa się wielu różnego rodzaju modeli matematycznych. Niektóre z tych modeli pochodzą z fizyki lub z chemii. Jednakże epidemiolodzy dawno już przestali być „ubogimi krewnymi” fizyków. Bardzo często teraz modele pochodzące z epidemiologii są w centrum prac fizyków.

Rys. 9. Sieć małego świata

