

# Úvod

Ebola virus, původce krvácivé horečky, patří do rodiny filovirů. (Filoviridae) Ebola virus má pět virů, které se liší svojí nebezpečností. Jedná se o kmeny Zair, Súdán, Reston, Tai Forrest a Bundibugyo. Způsobují úmrtnost od 25% do 90%. [2] Průměrná úmrtnost dle zprávy WHO z roku 2014 je 70.8%. [4]

O virech z této skupiny nemáme mnoho informací. Primární příčinou nedostatku je rychlost, s jakou se infekce šíří. Dalším velmi významným faktorem je skutečnost, že se nejčastěji objevují v odlehlých částech Afriky. Lze tedy předpokládat, že o velkém množství případů se zdravotníci nikdy nedozvěděli. I v případě propuknutí epidemie jsou možnosti zkoumání velmi omezené. Není totiž přímo známý způsob, kterým se člověk nakazí z virových ložisek. Za jeden z možných rezervoárů filovirů jsou považováni netopýři. Není znám ani přesný způsob, jakým se vir replikuje uvnitř napadené buňky. [2]

## Zdroje

**Autor:** Filip Pospíšil (xpospi0f@stud.fit.vutbr.cz)

**Výchozí studie:** Emily Burkhead, Jane Hawkins, A cellular automata model of Ebola virus dynamics, In PhysicaA: Statistical Mechanics and its Applications, Volume 438, 2015, Pages 424-435, ISSN 0378-4371 (<https://doi.org/10.1016/j.physa.2015.06.049>)

### Ověření validity:

Virus Ebola není stále moc prozkoumáný. Mortalita viru je uváděna, v závislosti na konkrétním kmenu od 25% do 90%. [1] V takovém případě mohou vznikat propastné rozdíly mezi simulacemi a realitou. Data o mortalitě jsou navíc výrazně zkreslena tím, že se zdravotníci o informacích nedozvídají. [5] V simulacích tedy budeme vycházet z údajů, které publikovala WHO. Model replikace viru není také prozkoumáný, vychází však z podobnosti ze způsobu replikace viru HIV.

## Rozbor tématu a použitých metod:

HIV, jeho šíření a dopady na organismus byly mnohokrát zkoumány i modelovány. [6] Čas, během kterého dochází k nakažení virem Ebola je výrazně kratší než u viru HIV [1]. Lidé, kteří přežijí nákazu Ebolou navíc nemají žádné další následky. [2]

V případě této simulace budeme vycházet z dynamiky modelu HIV. [7] Celulární automat následně bude modelovat šíření infekce v buňkách člověka. Virus Ebola oproti viru HIV téměř nepodléhá mutaci, proto je možné nahradit původních sedm stavů viru HIV pouze čtyřmi stavy viru Ebola. Inkubační doba viru je 2-21 dní. [2] Pacienti, jejiž léčba trvá dlouho často umírají na selhání orgánu či vykrvácení. Jako podmínku pro ukončení šíření a úmrtí organismu je stanoven poměr zdravých ku nemocným buňkám jako 1/3. Vše na základě studie. [1]

Není známo, jaký je počáteční podíl nakažených buněk v těle. Předpoklad se blíží k hodnotě 0.0055. V rámci simulace budeme využívat pseudonáhodné hodnoty v rozsahu

## Celulární automat

V experimentu budeme sledovat šíření infekce mezi buňkami. Celulární automat je definován:

- Buňka – tvoří samostatný element nabývající jednoho ze čtyř přípustných konečných stavů
- Pole buněk – n-rozměrné pole rovnoměrného rozdělení prostoru

- Okolí – v tomto případě Moorovské (3x3)
- Pravidla – definují funkci stavu buňky a okolí, které definuje stav buňky nový

## Model šíření virusu:

### Buňka:

Buňka v použitém celulárním automatu může nabývat jednoho ze stavů {0, 1, 2, 3}

- 0 reprezentuje buňku která je zdravá
- 1 reprezentuje nakaženou buňku
- 2 reprezentuje nakaženou buňku, která ale na základě zpomalené reakce organismu zatím přežívá
- 3 reprezentuje mrtvou buňku

### Pole buněk:

Simulace využívá dvourozměrného pole. Velikost pole má vliv na průběh simulace. Jako optimální velikost pole bylo zvoleno pole o délce strany 600. Zdůvodnění se nachází v kapitole 5.

### Základní pravidla automatu Z:

$$\begin{pmatrix} * & * & * \\ * & a & * \\ * & * & * \end{pmatrix}$$

A nabývá hodnoty 1, jestliže alespoň jedna z \* nabývá hodnoty 1 nebo 2.

A nabývá hodnoty 3, jestliže aktuální hodnota A je 1 nebo 2.

Jestliže A nabývá hodnoty 3, v dalším kroku buňka ožívá.

### Rozšíření opožděné reakce systému:

Dle studie [5] dochází po napadení virem k opožděné imunitní reakci. Na základě toho je třeba vytvořit celulární automat L, který má následující pravidla:

- A nabývá hodnoty 1, jestliže alespoň jedna z \* nabývá hodnoty 1 nebo 2.
- A nabývá hodnoty 2, jestliže v předchozím kroku nabýval hodnoty 1.
- A nabývá hodnoty 3, jestliže v předchozím kroku nabýval hodnoty 2.
- A nabývá hodnoty 0, jestliže nesplňuje žádné z předchozích pravidel.

### Konečnost buněk

Virus způsobuje neschopnost organismu nahrazovat mrtvé buňky zdravými. Pravidla je tedy potřeba doplnit ještě o celulární automat D definovaný následujícími pravidly:

- A nabývá hodnoty 1, jestliže alespoň jedna z \* nabývá hodnoty 1 nebo 2.
- A nabývá hodnoty 3, jestliže v předchozím stavu nabýval hodnoty 1, 2 nebo 3.

Mrtvé buňky tedy zůstávají mrtvými.

### **Stochastický model průběhu:**

Průběh onemocnění závisí na imunitním systému jedince. Proměnlivost lze modelovat použitím stochastického celulárního automatu. [1] Pro vytvoření realističtější reakce bude pro každou simulaci (nepůjde-li o simulaci s uživatelsky definovanými hodnotami) generována i pseudonáhodná pravděpodobnost při tvorbě dalšího postupu buňky.

Pravděpodobnost že bude vybrán některý z automatů Z, D nebo L musí tvořit 100%. Z tohoto důvodu nebude během simulace na základě uživatelských parametrů umožněno manuální zadání Z.

Základní automat Z určuje pravděpodobnost správné imunitní reakce. Jeho hodnota je dopočítávána. Automat D určuje pravděpodobnost, že mrtvá buňka již nebude regenerována a začne se rozšiřovat nekróza. Hodnota je ve výchozím stavu nastavená na pseudonáhodně generované číslo rozsahu od 0.3 do 0.4. Studie [1] jeho hodnotu uvádí jako 0.35. Automat L určuje pravděpodobnost, že nakažená buňka nemusí zemřít, ale může projít opožděnou reakcí. Hodnota je ve výchozím stavu nastavená na pseudonáhodně generované číslo rozsahu od 0.04 do 0.06. Dle studie [1] je jeho pravděpodobnost nejčastěji kolem 0.05.

Ukončení simulace:

#### **Uzdravení:**

Simulace se ukončí v případě, že žádná buňka není infikovaná a poměr zdravých buněk vůči nemocným je větší než v termálním stádiu.

#### **Termální podmínka:**

Jestliže počet mrtvých buněk překročí poměr termálního stádia (ve výchozím stavu 1:3), dojde k ukončení simulace smrtí. Ve skutečnosti by došlo s největší pravděpodobností k selhání organismu.

#### **Překročení počtu dní:**

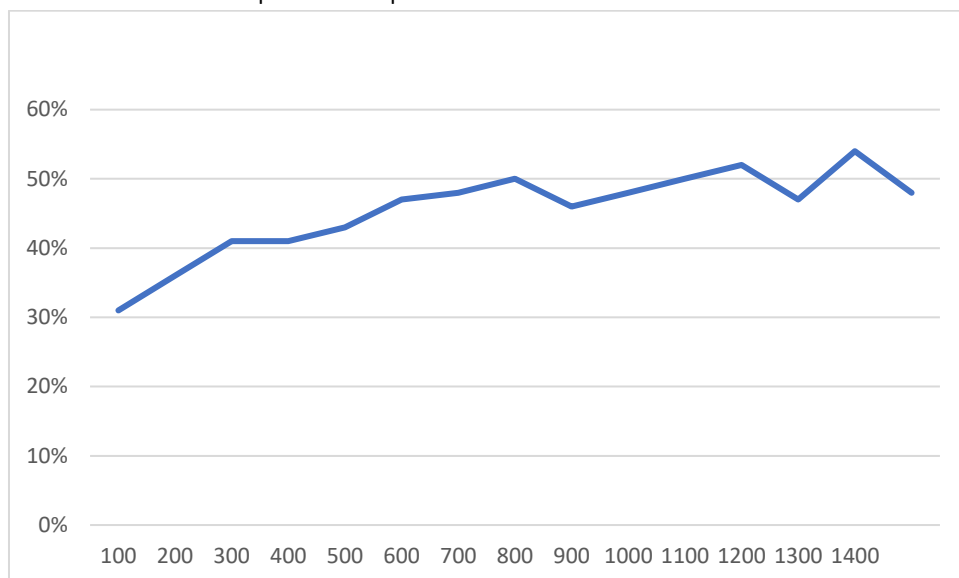
Běžná doba trvání příznaků je 2-21 dní. Odezva imunitního systému nastává mezi 6 a 18 dnem. [8] Po započítání 1/3 rezervy lze u jedinců, kteří nejsou vyléčení po 28 dnech očekávat úmrtí. V takovém případě je simulace ukončena smrtí.

### **Použití simulačního modelu**

Po spuštění simulace pomocí ./simulation samotný program informuje o možnostech. Je možné spustit simulaci předdefinovanou, kdy dojde k automatickému nastavení parametrů. Výchozí rozměr buněk je pole 600x600, pravděpodobnost užití automatu D je generována mezi 0.3 a 0.4, užití automatu L mezi 0.04 a 0.06. Užití automatu Z je dopočítáno jako  $1 - D - L$ . Počáteční napadení buněk je vybráno mezi 0.005 a 0.006. Počet osob, na kterých bude provedena simulace je 100.

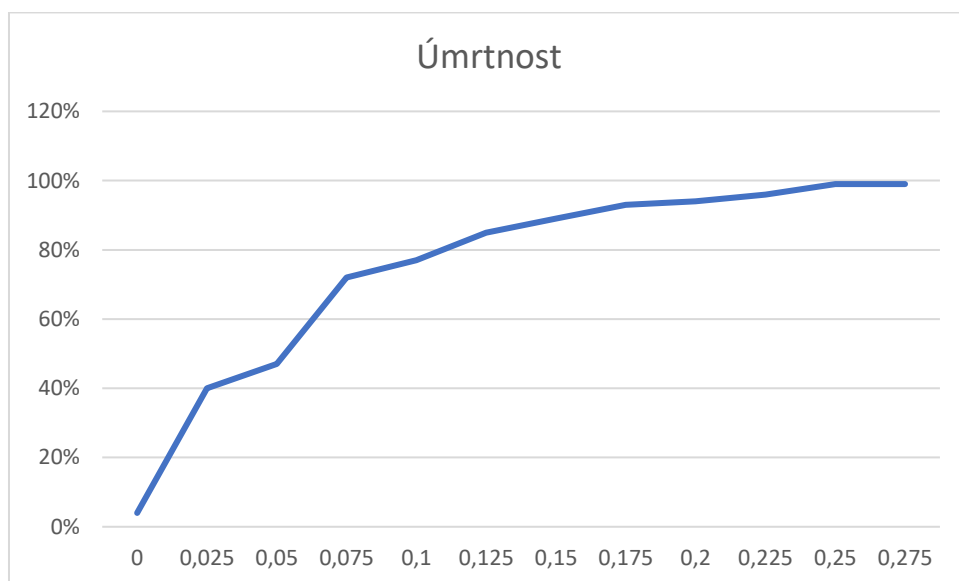
V případě manuálního vstupu je uživatel proveden zadáváním údajů. Jestliže kterýkoliv ze zadaných údajů je nevalidní, je nahrazen hodnotou jako v případě spuštění hodnot předdefinovaných.

Závislost velikosti pole vůči počtu úmrtí:



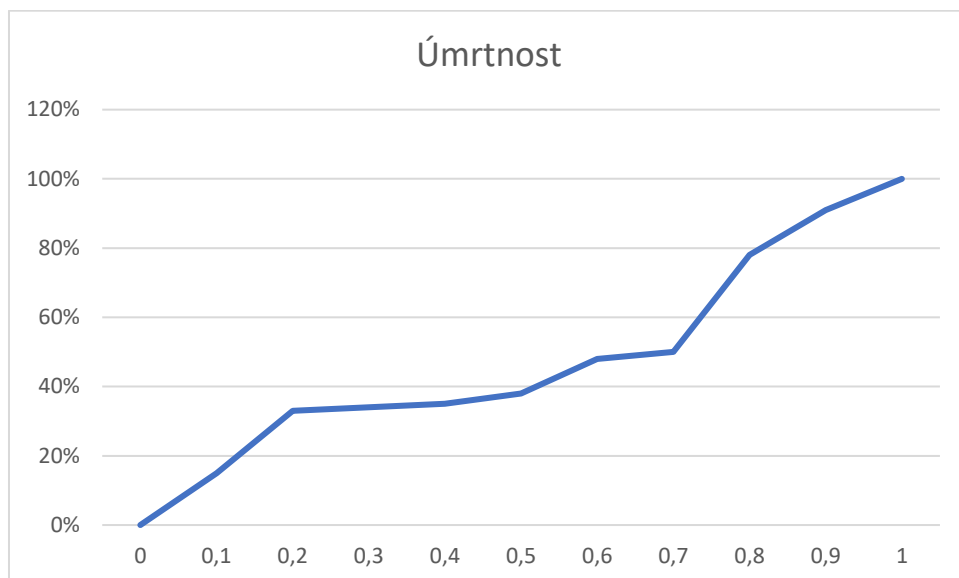
Ustálení lze pozorovat kolem pole 600x600. Na základě toho bylo zvoleno jako základní. Provedeno na 1000 simulacích po 100 osobách.

Závislost L na úmrtnosti:



Provedeno na 1000 simulacích po 100 osobách.

Závislost D na úmrtnosti:



Provedeno na 1000 simulacích po 100 osobách.

Zdroje:

- 1: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437115006093?via%3Dihub>
- 2: <https://www.mvcr.cz/soubor/ebola-info-prirucka-pdf.aspx>
- 3: <https://www.who.int/knowledge-transfer/online-learning-resources-for-ebola/en/>
- 4: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411100>
- 5: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387613/>
- 6: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437113005025?via%3Dihub>
- 7: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11538-008-9351-0>