

Tudományos Diákköri Konferencia

2014

Az influenza vírus terjedésének szimulációja

Készítette: Pásztori Zsolt (BSc)

Konzulens: Dr. Aradi Petra (MOGI)



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

TARTALOM

Absztrakt	1
The symulation of the influenza virus's spread	2
1. Bevezetés	3
1.1 Ötlettől a megvalósulásig	4
2. Irodalomkutatás	6
2.1 Fertőző betegségek	6
2.1.1 Fertőzési módok	7
2.1.2. Az Influenza vírus	9
2.2. Járványtani modellek	14
2.2.1. Mckendrick és Kermack modell	15
3. A térkép generátor	17
3.1. A térkép generálásakor figyelembevett paraméterek:	18
3.2. A térkép generálásának algoritmus	18
4. Fertőzés számláló	21
4.1 A matematikai modell	21
4.2. Területegységre eső fertőzöttek számának meghatározása	26
5. Fertőzés szimuláció	30
5.1 Modell értékelése	30
5.2 Bemeneti paraméterek hatása a rendszerre	33
5.2.1. Alapnépsűrűség	33
5.2.2. Vírus kezdeti pont	34
5.2.3. Vírus fertőző képessége	35
6. Járvány elleni ellenintézkedések vizsgálata	37

6.1. A védőoltás	37
6.2 Karantén	40
6.3. Gyógyszer.....	43
7. Konklúzió	50
9. Irodalomjegyzék.....	51

ABSZTRAKT

Korunk egyik leggyakoribb és emiatt rendkívül nagy gazdasági és egészségügyi jelentőséggel bíró fertőző betegségét az influenza vírus okozza. Maga a jelenleg éves rendszerességgel előforduló influenza vírus okozta fertőzés nem jár jelentős halálos áldozatokkal, viszont gazdasági hatása a betegszabadságban eltöltött napok miatt jelentős. A vírusnak viszont vannak nagyságrendekkel veszélyesebb fajtái is, ilyenre példa a madárinfluenza, ez a változat bármikor egy az 1918-as spanyolnátha járványt is meghaladó járványt okozhat.

Jelenleg a rendelkezésünkre álló technológia nem teszi lehetővé egy világméretű járvány kezelését, hiszen sem tökéletes, az antibiotikumokhoz hasonló hatásfokú gyógyszerrel, sem megelőző oltással nem rendelkezünk az influenza vírus ellen. Emiatt előtérbe kerülnek az influenzával szemben azok a módszerek, amelyek kevésbé koncentrálnak az egyénre, inkább a lakossággal, mint statisztikai csoportokkal foglalkoznak, és így igyekeznek meggátolni a betegség továbbterjedését, és világméretű járvánnyá válását.

A dolgozat szimulációit a National Instruments cég LabVIEW programjával végeztem. A szimulációkat egy, a felhasználó által generált térképen hajtottam végre, majd pedig a járvány elleni egyes intézkedések hatásosságát vizsgáltam a populáción. Az ellenintézkedések számos lehetőségét megvizsgáltam, kezdve a karantén megoldáson át az influenza oltásig, a lehetséges gyakorlatban is megvalósítható ellenlépésekig.

A szimuláció legnagyobb előnye, hogy a felhasználó az általa kreált térképen tudja szabadon kipróbálni a lehetséges ellenintézkedéseket, és ezek hatásosságát könnyedén megvizsgálhatja. Nagyobb statisztikai minta bevitelével, valós térképek használatával pedig a program a gyakorlatban is felhasználhatóvá válhat a járvány előrejelzéséhez, hasonlóan a meteorológiai előrejelzéséhez.

SIMULATION OF THE INFLUENZA VIRUS'S SPREAD

Influenza, commonly known as flu, is one of the most frequent contagious diseases of our age, this is why it has enormous economic and healthcare impact. Today's yearly influenza epidemics do not take huge death tolls, but their effect on the economy, because of the number of sick-leave days is great. The virus however has strains which are more dangerous by orders of magnitude, the best example is avian/bird flu, this strain can cause anytime a pandemic which may exceed even the Spanish influenza pandemic of 1918.

At the moment with the available technologies it is almost impossible to control a widespread epidemic, because we have nor the medicine which can be compared to antibiotics in efficiency, nor the vaccination against influenza viruses. This is why methods which focus on the population, like a statistical sample, and try to prevent worldwide outbreaks rather than concentrating on individual treatment, gain importance in the fight against influenza.

I carried out the simulations of the current study with the National Instruments corporations LabVIEW software. The simulations were conducted on user defined maps. After generating the map I examined the effects of the specific counter measures on the population. The toolkit of counter measures contained several choices ranging from quarantine as a solution to flu vaccinations, however I concentrated mostly on the measures which can be brought in practice.

The biggest advantage of the simulation is, that the user can create a map for his/her specific needs, and can experiment freely with counter measures, and can examine their performance. With a more thorough statistical data source, and with the usage of existing maps the program can be upgraded to be used as a useful tool in creating epidemic „forecasts“.

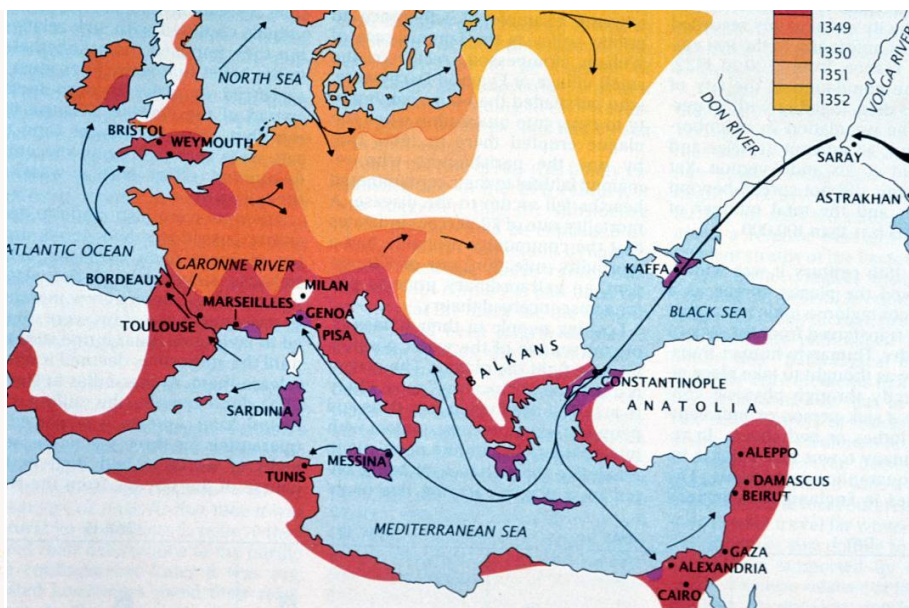
1. BEVEZETÉS

Az influenzával szinte minden embernek van saját tapasztalata. Évente kétszer, ősszel és tavasszal, Magyarországon is végigsöpör a járvány. Jelentősebb sajtóvisszhangot viszont nem igen kap, hiszen nem jár komolyabb tünetekkel, szinte sohasem halálos kimenetelű.

Jelenleg a vírus H1N1-es törzse okozza az éves járványokat, de az influenzának 16 főbb változata van (jelölésük H2, H3... H16). Ezek a törzsek bármikor mutálódhatnak, és az ember számára is veszélyes tényezővé válhatnak. A H1N1 vírussal szemben már rendelkezünk egy gyengébb genetikai védekezéssel, de testvéreivel szemben semmilyennel. Ezért lehet nagyon veszélyes egy potenciális madárinfluenza járvány, hiszen épp annyira fertőző, mint az „egyszerű”, általunk is ismert vírus, de az eddigi esetek 50%-a halállal végződött. Képzeljünk csak el egy influenza- járványt, csak azzal az aprócska különbséggel, hogy ezúttal minden 2. ember, aki megfertőződik, meghal. Egy ilyen vírus elhomályosítaná a spanyolnáthát, de akár még a Nagy Pestisjárványt is.



1. ábra: Pestis doktor



2. ábra: Az 1347-48-as pestis járvány terjedése

A modern tudomány az utóbbi évszázadban minden téren megváltoztatta az életet. A járványok visszaszorultak és olyan betegségek is gyakorlatilag eltűntek, amelyek az előző századokban a leggyakoribb halálnemek közé tartoztak. Ilyen például a tuberkulózis, vagy a fekete pestis, kolera. Jogosan kérdezhetné az ember, hogy egyáltalán van-e okunk félni egy vírustól? „A modern orvostudomány biztos megment minket. Vannak antibiotikumaink, már nem törhet ki nagy járvány”- gondolhatnánk. Sajnos a valóság ennél kiábrándítóbb. Az antibiotikumok felfedezése valóban forradalmasította az orvostudományt, hiszen ezzel egy tökéletes fegyverre tettünk szert a mikrobák és baktériumok elleni harcban, de máig nincs hasonló hatásos eszközünk a vírusok ellen. A 2014-es ebola járvány megmutatta, hogy nincs okunk hátradőlni, hiszen egy olyan fertőzés is sok száz halálos esetet tud okozni, melyet már évtizedek óta ismerünk. Céлом ezzel a munkámmal nem az volt, hogy a madárinfluenza elleni tökéletes ellenszert találjam meg, hanem hogy a hagyományos influenza vizsgálatával jobban megértessem, hogy hogyan működik egy járvány, és mit tehetünk ellene.

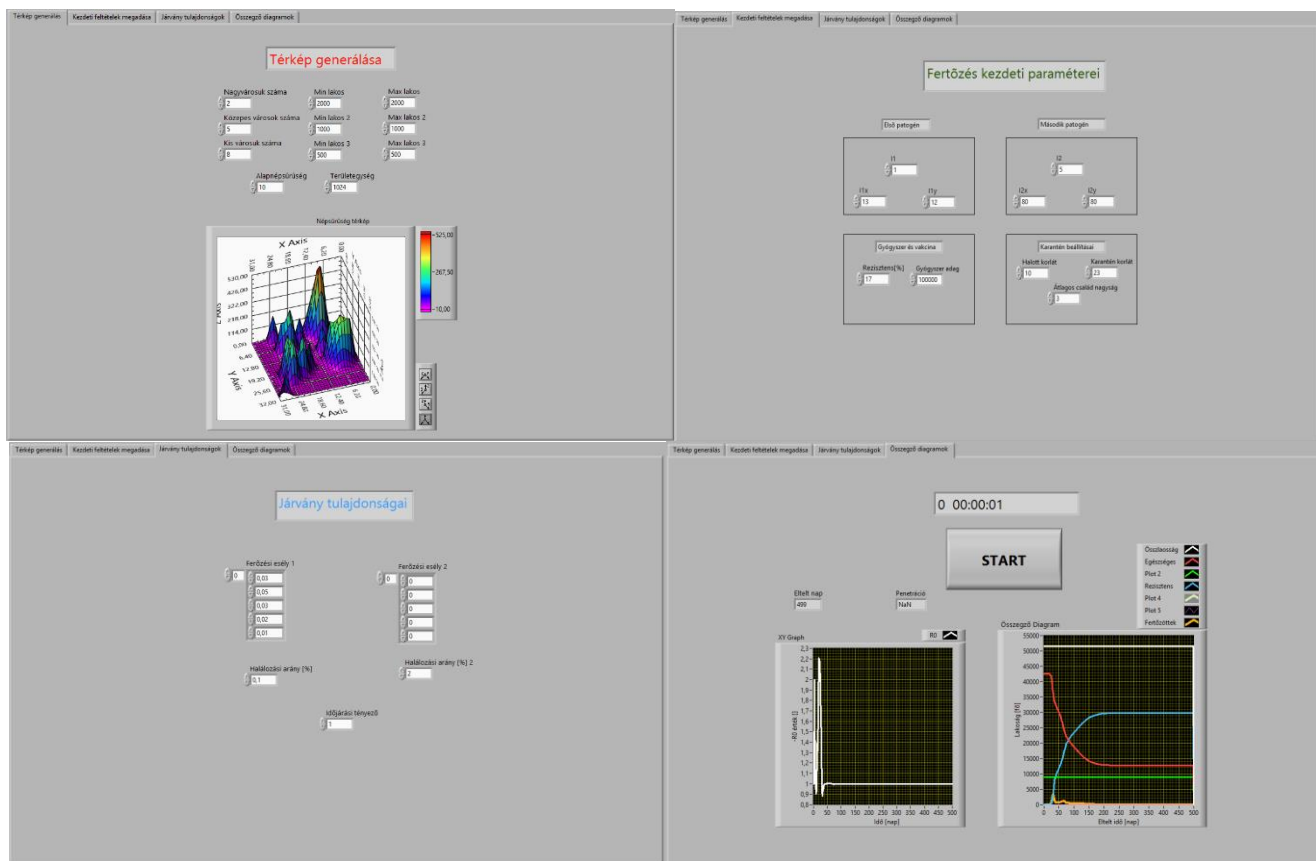
1.1 AZ ÖTLETTŐL A MEGVALÓSULÁSIG

A TDK munkám alapját az Informatika II. tantárgyhoz készített házi feladatom adta. Mielőtt mérnöki tanulmányokra adtam volna a fejem, meglehetősen érdekelt a biológia és statisztika, így nem volt kérdéses számomra, hogy mi legyen a házi feladatom témája, amikor megláttam a járvány szimulációs kiírást.

A házi feladat során egy tetszőleges járványt kellett szimulálnom a Kermack-McKendrick modell alapján (ezt később ismertetem), de már az első pillanatokban kiderült, hogy ez a modell nem fedti a valóságot, és így gyakorlati haszna is kevés. A házi feladat leadását követően döntöttem úgy, hogy folytatom a munkát és igyekszem egy pontosabb modellt felépíteni, egy olyat, amely a vírusok minden sajátosságát követi. Később rájöttem, hogy egy ilyen modell kidolgozásához nem rendelkezem elég idővel és energiával, így végül leszűkítve a kört csak az influenza vírusra kezdtem koncentrálni.

Dolgozatom végére sajnos rá kellett jönnöm a LabVIEW mint programozási környezet korlátaira, így a jövőben szeretném a programot Net. keretrendszerre átültetni, valamint az általános

következtetésekén túl, valós szimulációk létrehozására felhasználni. Ehhez szükség lenne több beviteli adatra, illetve a vírus fertőzési paramétereinek pontos megállapítására.



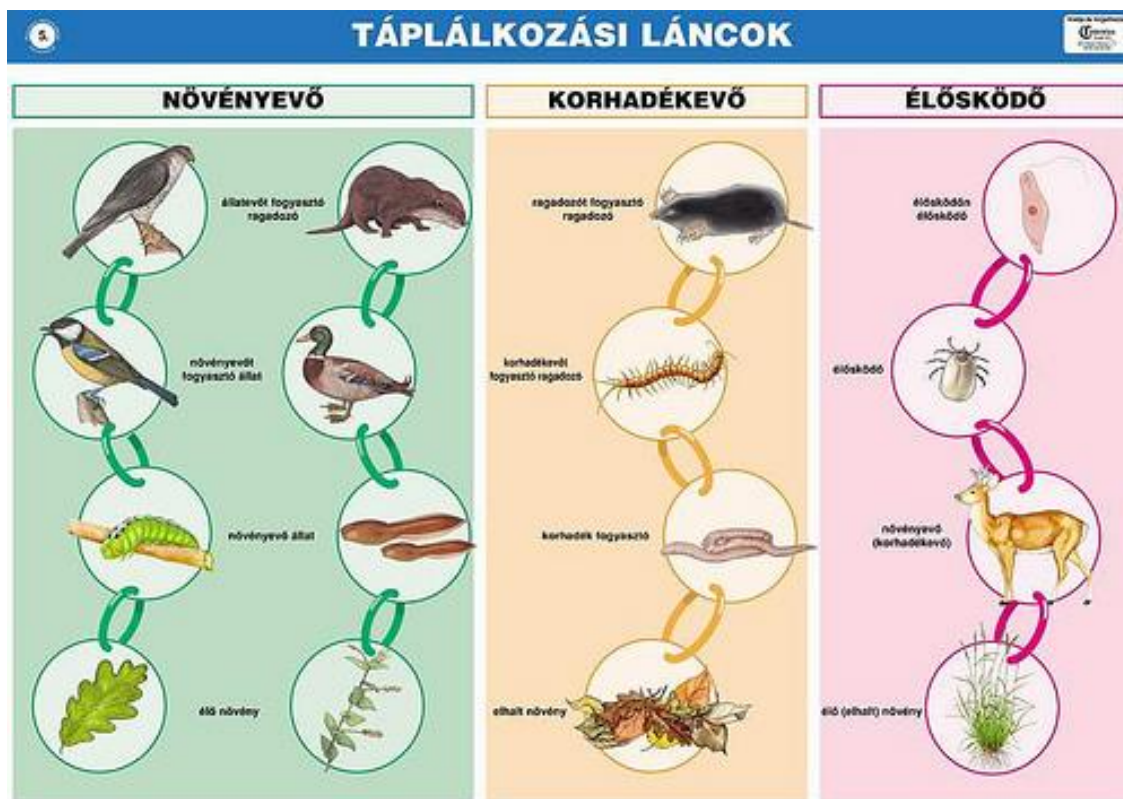
3-6. ábra: A program kezelőfelülete 4 részből áll. Bal felső ábra mutatja a térkép generátort. A jobb felső ábrán megadhatók a fertőzés kezdeti paramétere. A bal alsó ábrán a fertőzés általános tulajdonságai, mint a halálozási esély adhatók meg. Végül a jobb alsó ábra mutatja a szimuláció futását, és a kiértékelő diagramokat.

2. IRODALOMKUTATÁS

2.1 FERTŐZŐ BETEGSÉGEK

A fertőző betegségek a természetes rend részei. El kell különítenünk viszont a fertőzést és a betegséget. A betegség egy rendszer normálistól eltérő állapota, forrása lehet külső élőlény (pl. tetanusz baktérium), de akár lehet pszichikai (pl. depresszió) vagy éppen valamilyen táplálkozási rendellenességből fakadó is (pl. skorbut). A fertőző betegségek olyan betegségek, amelyeket valamilyen külső tényező okoz, és ennek a tényezőnek a hatására több ember is hasonló tüneteket mutat.

Fontos belátnunk, hogy a fertőző betegségeket okozó élőlények parazita életformát követnek. A parazita görög eredetű szó: Az élőlények közül azokat, amelyek más élőlény testéből, testnedveiből egyenesen az illető állat vagy növény rovására táplálkoznak, általában élősdinek (parazita) mondják (l. Életközösség).



7. ábra: Táplálkozási láncok

A parazita életforma lényege hogy az élősködő a gazdaszervezet tápanyagait használja fel a saját jólétéhez. Természetes körülmények közt az élősködőnek nem célja a gazdaszervezet túlzott megkárosítása, főképp nem halála. A sikeres parazitának szüksége van arra, hogy a gazdaszervezettel úgy éljen együtt, hogy azt túlzottan ne károsítsa.

A fertőző betegségeket okozó élőlények lehetnek szubvirális rendszerek (pl. Creutzfeldt–Jakob kór), vírusok (pl. influenza), eukarióták (pl. vérhas amőba). A fertőző betegségeket két csoportba soroljuk:

- Elsődleges patogén: jelenlétének hatására egészséges emberekben is kialakul a betegség
- Opportunista patogén: hatását csak a legyengült szervezetű emberekre fejti ki

Járválynak hívjuk azt az esetet, amikor adott területen, adott idő alatt a szokásosnál több megbetegedést regisztrálnak. A spanyolnáthához és ebolához hasonló nagy halálozási arányú járványok tekinthetők evolúciós hibáknak is. A fertőzés ilyenkor „túlfejlődik”, és akár kipusztíthatja az összes gazdaszervezetet is, ezzel a saját kihalását okozva. Jól látható, hogy ez a viselkedés semmiképp sem illik bele a természetes rendbe, Thomas Malthus elméletének ellenére sem. Tehát a járványok megakadályozására törekednünk kell, és ezen tevékenységünk semmilyen erkölcsi problémát nem vet fel.

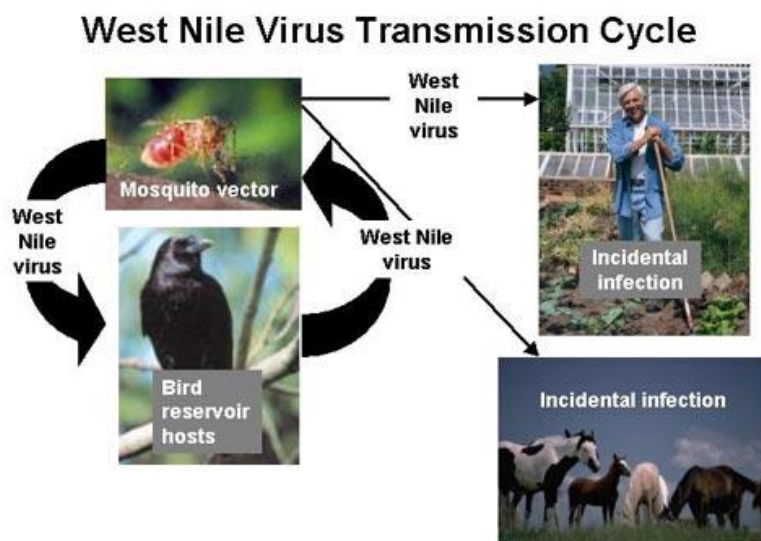
2.1.1 FERTŐZÉSI MÓDOK

A patogéneknek ahhoz, hogy betegséget hozhassanak létre, be kell jutniuk a szervezetbe. A bejutásra nagyon sokféle módszert alakítottak ki, sok millió éves evolúciójuk során. Ez a sokféle módózat az oka, hogy egyszerre nem lehet minden patogéntől megvédenünk magunkat, és egy komplex fertőzés szimulátor létrehozása is nehézkes emiatt.

A betegségek átadásának két fő típusa van. Horizontális terjedés esetén a betegség adott időben terjed emberről emberre, míg vertikálisan terjedő betegségek szülőről gyermekekre adódnak át.

Terjedési módok:

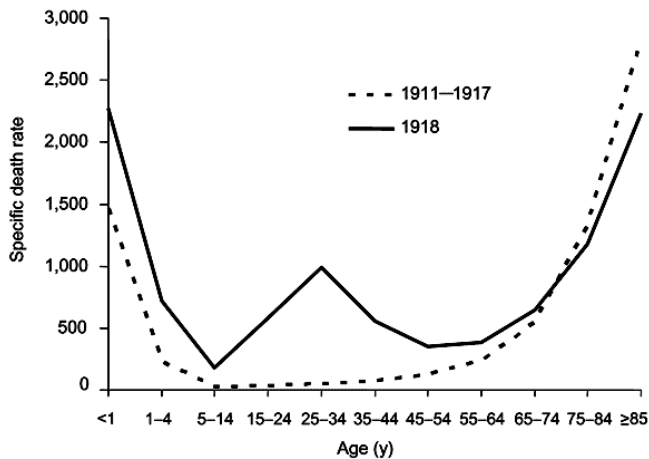
- cseppfertőzés: a patogén a gazdaszervezetben szaporodik, majd tüsszentéssel, nyákkal kerül a levegőbe. A levegőben a patogént tartalmazó folyadékcseppek szétrobbannak és a kórokozó szájon, szemén, vagy orron át bejuthat a következő gazdatestbe. Ezt a terjedési módot befolyásolja a környezet hőmérséklete és nedvességtartalma. Így terjed az influenza, a mumpsz és a SARS.
- szexuális úton való terjedés: olyan betegség, amelynek átadása szexuális aktus közben történhet meg. Ezt a terjedési módot a külső környezet nem befolyásolja. Ilyen például a HIV, HPV vagy a szifilisz.
- közvetlen kontaktussal: ezek a betegségeket közvetlenül egy fertőzött érintésével, vagy valamilyen fertőzött tárggyal való érintkezéssel lehet elkapni. Ilyen például a szemölcs.
- fekális-orális fertőzések: szennyezett víz vagy élelmiszer fogyasztásával kaphatók el. A higiéniai viszonyok javításával és a jól tervezett csatornázással visszaszoríthatók, ennek ellenére a fejlődő országokban nagyon elterjedtek. Ilyen a kolera és a szalmonella.
- vektoros fertőzés: ezeknek a patogéneknek nem csak egy gazdaszervezete van, hanem képesek akár több fajt is megbetegíteni. Ellenük való védekezésnél fontos a gazdaállatok meghatározása, pl. pestisnél a bolha, maláriánál a szúnyog, illetve ezen állatok irtása.



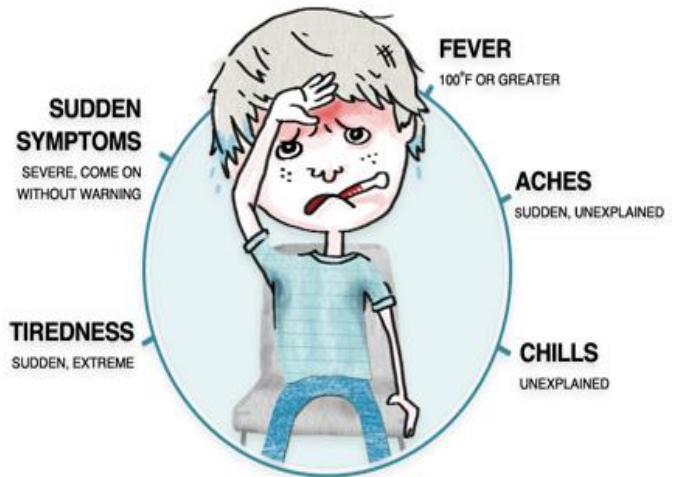
8. ábra: A nyugat nílusi vírus fertőzési körforgása

2.1.2. AZ INFLUENZA VÍRUS

Az influenza korai tünetei alapján könnyen összetéveszthető a megfázással, amely szintén vírusos betegség, de sokkal enyhébbek a tünetei. A betegség tünetei hirtelen jelentkeznek, általában a fertőzést követő 24-48 órában. Fő tünetei a magas láz, levertség, fejfájás és végtagfájdalmak. A láz általában 2-3 napig tart, és gyakran igen magas 39-39,5 fokos testhőmérsékletet is okozhat. Gyerekeknél gyakran előforduló tünet az émelygés és a hányás is. A betegek nyáktermelése megnő, és a légúti panaszok miatt köhögés léphet fel, így tovább terjedhet a vírus. A fertőzést követhetik légúti panaszok is, torokfájás, torokkaparás és égő érzés a mellkasban. A magas láz legyengíti a szervezetet, ez kimerültséget okozhat. A legyengült szervezet pedig védtelenné válik más fertőzések ellen, leggyakoribb szövődmény a tüdőgyulladás. Az influenza ritkán halálos kimenetelű, általában ilyenkor is a szövődmények a halál közvetlen okai. Egészséges felnőttek esetén a halálozási arány gyakorlatilag nulla, a veszélyeztetettek az idősebb korosztály tagjai és a gyermekek.



9. ábra: Az influenza fertőzés áldozatainak korosztályonkénti eloszlása



10. ábra: Az influenza tünetei

Megjegyzés: Az 1918-as spanyolnátha járvány rendkívül nagy mortalitási rátáját egy addig egyedi jelenség adta. A kortársak meglepve kellett tudomásul vegyék, hogy nem a háborúból hazatérő legyengül szervezetű katonák, gyerekek és idősek voltak a vírus áldozatai, hanem az egészséges 18-44 éves korosztály. A mai kutatások kimutatták, hogy ez annak köszönhető, hogy a vírust a szervezet nem ismerte fel, és a betegség kialakulásakor hirtelen túlzott reakcióba lépett. A szervezet által termelt interleukin hormonok, amik felelősek az immunválasz kialakításáért túltermelődtek, és anaphylaxiás sokkhoz hasonlóan a tüdőben túlzott nyáktermeléshez vezettek, aminek hatására fulladás és később halál állt be. Tehát a természetes kiválasztódással pont ellentétesen az egészséges emberek haltak bele a vírus okozta fertőzésbe, gyakorlatilag a saját immunrendszerük ölte meg őket. Ez a példa jól mutatja, hogy még máig sem tisztázott, hogy a betegségek tüneteit milyen mértékben okozza a patogén és mennyire az immunrendszer maga.

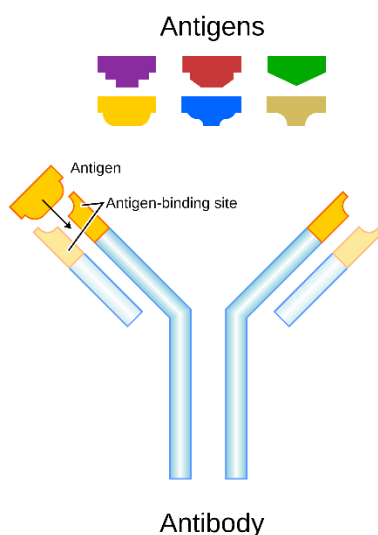
Az emberben az influenza megbetegedést az influenza vírusok okozzák. A vírus az Orthomyxoviridae csoportba tartozó RNS-vírus. Az RNS vírusok, olyan patogének, amelyek örökítő anyaga az élővilágban elterjedt DNS helyett RNS. Felépítésük sokkal egyszerűbb, mint más élőlényeké, és még az is kétséges, hogy az élőlények közé sorolandók, hiszen semmilyen élettévékenységet nem folytatnak, egyedül a gazdaszervezettel képesek interakciót létrehozni. Az RNS vírusok egyszerű felépítésüknek köszönhetően rendkívül gyorsan fejlődnek és igen szaporák.

Az influenza vírusoknak 3 fő csoportja van:

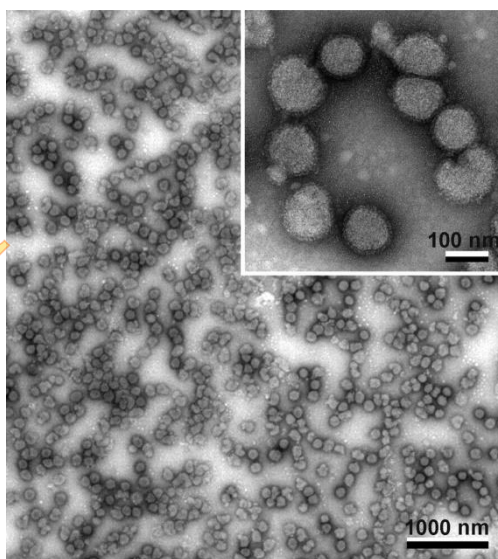
Influenza A: Az eredeti hordozó állatai madarak, elsősorban kacsák, hattyúk. Az ebbe a típusba tartozó vírusok okozzák a leghevenyebb megbetegedéseket, és a legfertőzőbbek is. A történelem során többször is mutálódott, és így képessé vált emberről-emberre való terjedésre. Ez a csoport okozta a spanyolnáthát és a madárinfluenzát.

Influenza B: Fő hordozója az ember. Ritkábban okoz megbetegedést, mint az A típusú influenza. Mivel csak emberek közt terjed, ezért lassabban mutálódik, mint A típusú társai. Fiatal korban kialakul a legtöbb emberben egy részleges immunitás ellene. Járványokat nem okoz.

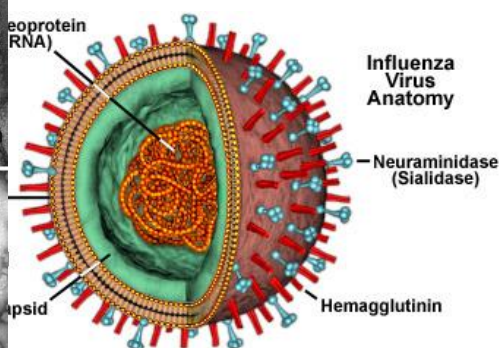
Influenza C: Ritkább mint az előzőleg említett vírusok. Csak ritkán, és akkor is enyhe tüneteket okozó betegséget hoz létre.



11. ábra: Antigének kapcsolódása



12. ábra: Az influenza vírus elektronmikroszkópos képe



13. ábra: Az influenza vírus felépítése

Az influenza vírusok közti fő különbség az antigénjeikben keresendő. Az antigén egy olyan, molekula ami alapján az immunrendszer azonosítja a szervezet anyagait. Ha egy vírus a szervezet egy sejtjéhez hozzá akar csatlakozni, akkor az immunsejtek leellenőrzik az antigénjét,

ami egyfajta útleveleként szolgál. Ha az antigén előzőleg már váltott ki immunválaszt, akkor "tiltólistán" van, és az immunrendszer azonnal megsemmisíti.

Ezen antigének típusa adja a vírus megnevezését is. Az influenza vírus felületén két glükoprotein szolgál antigénként, ezek a neuroaminidáz és a hemagglutinin. Az influenza vírusok megnevezése 2 betűből és 2 számból áll, például H3N4. Az első tag a hemagglutinin típusát jelöli, összesen 16 féle főbb típusa van. A második tag pedig a neuroaminidáz főbb típusát jelöli meg, 9 féle fő típus van. Meg kell jegyezni, hogy ezek a fehérjéket főbb jellegzetességek alapján sorolják csoportokba, egyetlen aminosav megváltozásával új fehérje jön létre, amit az immunrendszernek külön kell felismernie.

Az influenza vírusok sikeressége abban rejlik, hogy rendkívül gyorsan képesek megváltoztatni az antigénjeiket. Egy őszi influenzajárványt általában egyetlen vírus okoz, de ennek a vírusnak a járvány folyamán teljesen megváltozik az antigén szerkezete, emiatt két hullámban tud végigsöpörni a lakosságon. Ezt a mutációs sebességet az influenza RNS voltának köszönheti. A DNS replikáció folyamata során a DNS-t a sejtben többször leellenőrzik, továbbá két láncra van, így nagyon kicsi a hibalehetőség, mindössze 10^{-7} -en a hibaráta. Ezzel ellentétben az RNS képzése során nincsenek ilyen szofisztikált ellenőrzési mechanizmusok, az RNS csak egy szálú, így jóval magasabb a hibaráta is, mintegy 10^{-3} nagyságrendű. A tudomány jelenlegi állása szerint az evolúciót a spontán mutációk okozzák. Az előző megállapításból kitűnik, hogy az RNS vírusok akár 4 nagyságrenddel is gyorsabban tudnak mutálódni, mint a DNS alapú társaik, ez az oka, hogy az influenza vírus mindig lépéselőnyben van az immunrendszerrel szemben. Fentebbi okok miatt a vírus ellen jelenleg még nem tudunk általános védőoltást készíteni, az oltást minden egyes influenzaszézonban újra létre kell hozni és le kell gyártani.

Egy adott influenza vírussal szemben megdöbbentő módon egyszeri fertőzést követően teljes védettség alakul ki. Tehát egy influenza vírus nem tudja kétszer ugyanazt a személyt megfertőzni. Továbbá amennyiben az antigén csak kis mértékben változik meg, ugyan képes járványt okozni, de a tünetek nem lesznek túlzottan hevenyek. Az igazán nagy hatású és tragikus kimenetelű járványokat olyan vírusok okozzák, amelyekkel szemben nincs előző tapasztalata a szervezetnek, vagyis valamilyen más állatról kerül emberre, és olyan módon

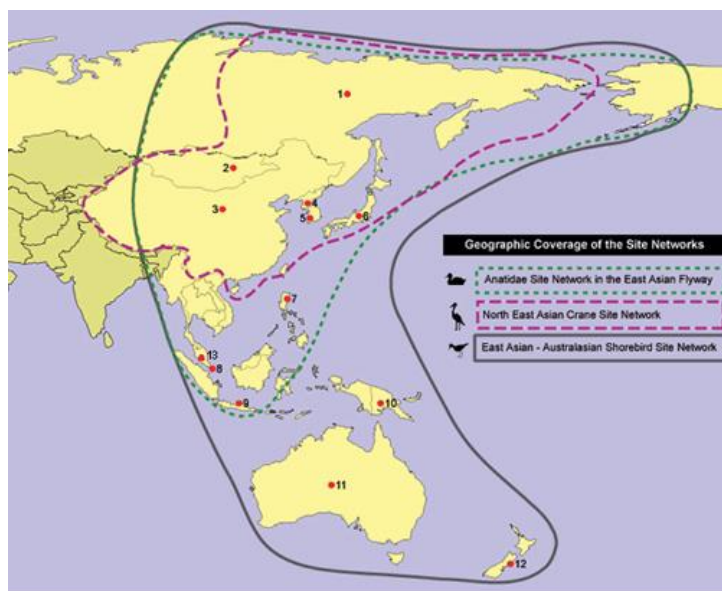
mutálódik, hogy képes legyen emberről emberre terjedni. A spanyolnátha volt az első jelentősebb H1N1 járvány, és valószínűleg ennek köszönhető, hogy olyan rendkívül pusztító volt.

Ismert influenza világjárványok				
Járvány neve	Ideje	Áldozatok száma	Halálozásiráta	Vírus típusa
1889–1890 influenza járvány (Asiatic vagy Orosz influenza)	1889–1890	1 millió	0.15%	H3N8 vagy H2N2
1918 –as járvány (Spanyol nátha)	1918–1920	20-100 millió	2%	H1N1
Ázsiai influenza	1957–1958	1-1,5 millió	0.13%	H2N2
Hong Kongi influenza	1968–1969	0,75-1 millió	<0.1%	H3N2
Orosz influenza	1977–1978	nincs pontos adat	N/A	H1N1
2009-es járvány	2009–2010	18,000-284,500	0.03%	H1N1/09

1. táblázat

Az újabb típusú influenza törzsek felbukkanási helye Kelet-Ázsiában keresendő. Kína, Vietnam és Indonézia területén haladnak át minden évben költöző madarak milliói. Útközben ezek a madarak élelemért és vízért leszállnak a helyi szárnyasfarmok mellett, ahol a költöző madarokról átkerülnek a vírusok a házasított rokonaikra. A tenyésztők és a háziállataik közti kapcsolat során pedig a vírusnak alkalma van mutálódni emberről-emberre való terjedésre.

Tehát egy esetleges madárinfluenza megelőzése érdekében fokozottan figyelni kell a területre, és igyekezni a járványt még csírájában elfojtani.



14. ábra: Költöző madarak vándorlási útvonalai

2.2. JÁRVÁNYTANI MODELLEK

A járványtani modellek célja a járványok terjedésének előrejelzése, és a patogének tulajdonságainak meghatározása.

A járványtani modell lehet determinisztikus vagy sztochasztikus. A determinisztikus modell kerüli a véletlen szám generátor, és úgy általában a valószínűségi változók használatát. Előnye hogy eredményei könnyen értelmezhetők, a modellek kisebb számításigényűek. Hátránya viszont, hogy előrejelzésre nem igazán használhatók, mivel a járványok természetük szerint sztochasztikusak. A sztochasztikus modell valószínűségi változókkal operál. Hátránya, hogy sokszori futás és statisztikai próbák szükségesek az eredmények kiértékeléséhez.

A járványtani modellek csak úgy, mint más modellek a valóság leegyszerűsítésén alapszanak. Az egyszerűsítések számával fordítottan arányos a belőlük kinyerhető adatok értéke, viszont arányosan csökken a számítási igényük, így bonyolultabb helyzetek is vizsgálhatóvá válnak. A modelleket bonyolultságuk alapján különböztetjük meg:

- egyszerű modell: a lakosságot homogénnek tekinti, majd csoportokba osztja fertőzési szempontok szerint
- háló modell: egy nagyobb területet felbont rácspontokra, és a pontokban vizsgálja a lakosságot, illetve a pontok lakosságának egymásra hatását
- kinetikus Monte Carlo modell: a folyadékok és gázok véletlenszerű mozgásának eszköztárát használja fel az emberi mozgás szimulációjára és ez alapján von le következtetéseket

2.2.1. MCKENDRICK ÉS KERMACK MODELL

A McKendrick és Kermack modell volt az első átfogó járványtani modell. Ez volt a kiindulópontom a TDK dolgozatomhoz is. A modellen keresztül ismertetem egy járványtani modell felépítését és a modellekben használt főbb paramétereket.

A modell egyetlen területegységet vesz figyelembe. Tegyük fel, hogy az adott terület N lakossal rendelkezik. A lakosokat osszuk 3 csoportba: egészséges (S), beteg (I) és a betegségen más „átesett” (R). Amennyiben feltesszük, hogy az egyes betegek nem fertőződnek újra, akkor matematikai szempontból teljesen mindegy, hogy az „átesettek” felépültek-e vagy sem.

A 3 népességcsoport változását leíró egyenletek:

$$(1) \frac{dS}{dt} = -a * S * I$$

$$(2) \frac{dI}{dt} = a * S * I - b * I$$

$$(3) \frac{dR}{dt} = b * I$$

Az egyenletek tartalmaznak 2 paramétert. Az „ a ” paraméter a fertőzési esély, míg a „ b ” a felépüléshez szükséges időegység reciproka.

Peremfeltételek:

- A $t=0$ időpontban az átesettek száma 0, fertőzöttek száma I_0 , egészségesek száma S_0 .

- A járvány során az összlakosság száma nem változik. Ez a feltétel tehát csak akkor igaz, hogyha a járvány gyors lefolyású, így a természetes születés és a halálozás nem befolyásoló tényező, továbbá legyen a terület teljesen elzárt a külvilágtól.
- az egyenletekben szereplő S , R , I , t , a , b változók és paraméterek mind pozitívak
- t tart végtelenbe esetén I nullához tart
- minden fertőzött azonos eséllyel fertőzhet meg bármely egészséges embert, és nem számít hogy hány fertőzöttel kerül kontaktusba egy egészséges, ez az a peremfeltétel, ami miatt semmiképp sem tartható a modell

A lineáris differenciálegyenlet rendszernek nincs zárt alakú megoldása. Ennek ellenére megtehetjük a következő egyszerűsítéseket, melyek után megkapjuk az alábbi egyenletet:

$$(4) \quad -\log \frac{S(\infty)}{S(0)} = \frac{a}{b} * (N - S(\infty))$$

Ha I_0 értéke N -hez képest kicsi akkor az alábbi módon is felírhatjuk az egyenletet:

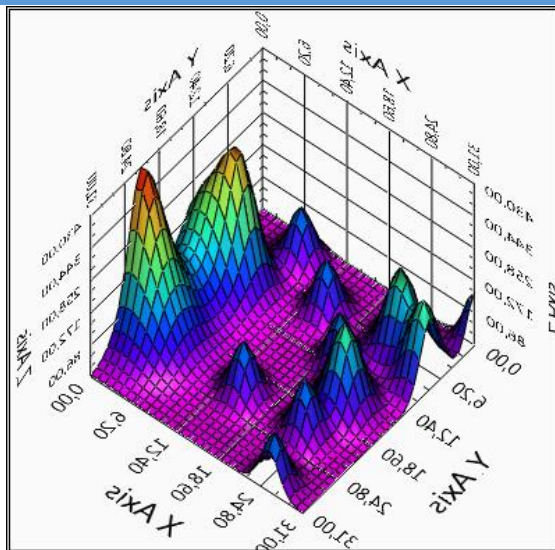
$$(5) \quad -\log \left(1 - \frac{R(\infty)}{N} \right) = \mathcal{R} \frac{R(\infty)}{N}$$

Ahol \mathcal{R} a standard reprodukciós ráta:

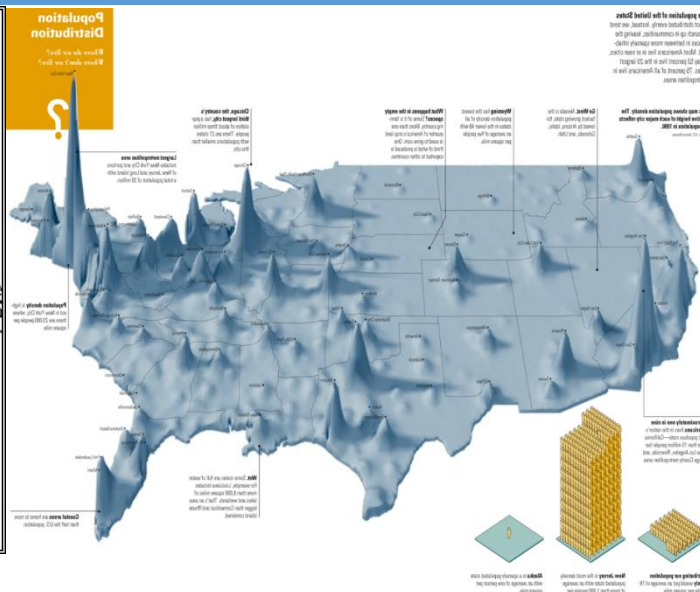
$$(6) \quad \mathcal{R} = \frac{a * N}{b}$$

Az \mathcal{R} érték megadja, hogy képes-e egy adott patogén járványt létrehozni, hiszen az érték megadja, hogy mennyi az újonnan fertőzöttek és a kilábalók aránya. Amennyiben \mathcal{R} értéke 1 alatti, akkor a patogén gyors ütemben kihal. Ha $\mathcal{R} = 1$, akkor a betegség endemikus, járványt nem okozhat, de fennmarad. Ha pedig \mathcal{R} értéke nagyobb, mint 1 akkor képes járványt okozni és a fertőzöttek száma exponenciálisan növekedni fog.

3. A TÉRKÉP GENERÁTOR



15. ábra: A program által generált 3D-s népsűrűség térkép



16. ábra: Amerikai Egyesült Államok 3D-s népsűrűség térképe

A járványtani modellem legfontosabb bemeneti változója a népsűrűségi térkép. A térképen minden ponthoz hozzárendelődik egy érték, ami megmutatja, hogy az adott pontban hányan laknak. A térkép nem más, mint egy kétdimenziós mátrix, melynek értékei a pontban lévő lakosok száma. Megadására alapvetően három fő módszer használható: be lehet olvasni valós térképet, pontonként meg lehet adni a népsűrűséget és így építeni térképet, vagy véletlenszerűen lehet generálni egyet.

Mivel jelenleg csak általános érvényű következtetéseket szeretnék levonni, ezért nincs értelme valós térkép használatának. Ez jelentősen nehezítené is a feladatot, hiszen az ilyen térképek beolvasásakor még szűrni és utóbb feldolgozni is kellene, amely jelen munkámnak nem része.

A térkép pontonkénti megadása ellen ehhez a művelethez szükséges idő szól, hiszen 1000 pontra megadni egyenként az értékét rendkívül hosszadalmas, emellett pedig megegyezik azzal, hogy a térképet bitenként beolvasom, csak ezúttal a számításokat a számítógép helyett én végezném.

A fentebbi indokok miatt térkép véletlenszerű generálása mellett döntöttem. Ez a módszer gyors, jól szabályozható és a feladathoz megfelelő bemenetet ad.

3.1. A TÉRKÉP GENERÁLÁSAKOR FIGYELEMBEVETT PARAMÉTEREK:

1. Területegységek száma: megadható hogy hány területegységből álljon a térkép
2. Alapnépsűrűség: az egy pontban lévő lakosok minimális száma. Fertőzések szimulációjánál a maximális lakosságnak nincs különösebb jelentősége, hiszen mindenképp véges számú lakos lesz egy pontban. Viszont a minimális lakos számtól függhet a járvány lefolyása, mivel a 0 vagy alacsony lakosú területek miatt népességi szigetek alakulnak ki a térképen, amelyek esetleg gátolhatják a fertőzés „közlekedését”.
3. Városok száma: a városokat három kategóriába soroltam: nagy, közepes és kisvárosok. Minden egyes kategóriában meg lehet adni két értéket, amelyek közt a város lakossága ingadozni fog.
4. Kiválasztási szórás: ettől a paramétertől függ a városok területének nagysága.

3.2. A TÉRKÉP GENERÁLÁSÁNAK ALGORITMUSA

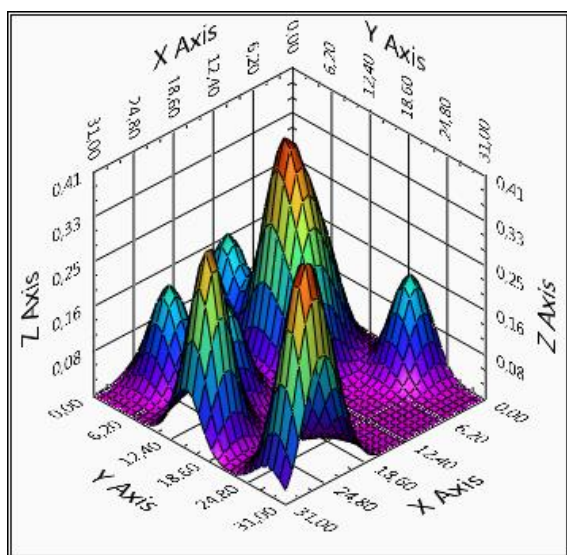
A valóságban az egyes területek lakosságszámát sokféle politikai, gazdasági és földrajzi tényező befolyásolja. Földrajzi tényező lehet például a jó kikötési lehetőség (pl. Rotterdam), a folyón való könnyű átkelés (pl. Budapest), a terület nyersanyagban való gazdasága (pl. Dubai). Politikai tényezők miatt alakult ki Brazíliaváros és Canberra. A gazdasági, főleg logisztikai szempontok befolyásolták Svájc nagyvárosainak és Észak-Itáliának a fejlődését. Tehát az, hogy egy adott területen a nagyvárosok hol alakultak ki szinte véletlenszerűnek tekinthetők, oly sok tényező befolyásolta őket.

A városok nem egyetlen pontból állnak, hanem jelentős földrajzi kiterjedésük van, és minél nagyobb a város annál jelentősebb az agglomerációja, vagyis annál nagyobb rész fejlődését befolyásolja. A térképem alapja a város, sőt városok, ezek elhelyezkedésétől és nagyságától függ a környező területek népsűrűsége.

A térkép generálásának első foka, hogy a településeket véletlenszerűen elhelyezem a térképen, ügyelve arra, hogy egy pontban csak egy település legyen. Ekkor még a városok nem rendelkeznek meghatározott lakosságszámmal, és még kategóriába sincsenek besorolva.

Minden település hatással van a környezetére. A történelem során egyes helyiségek a régiójukban dominanciát szereztek (lásd Róma), és ezzel a környező lakosságot elkezdtek magukhoz vonzani, emiatt pedig a közeli települések kisebb léptékben növekedtek. Míg a más régiókban lévő központok egymásra hatása kicsi volt, így alakultak ki regionális (pl. Szeged, Pécs) és országos központok (pl. Budapest).

A második lépésben megállapítottam, hogy az egyes városok mely előre megadott kategóriába esnek. Minél több település van közel egy adott városhoz, annál fontosabb lesz az adott város. Tehát egy város fontosságát a közelben lévő települések száma és az egyes településtől vett távolsága adja meg. Ezt legegyszerűbben úgy lehetett számszerűsíteni, hogy minden településnek kiszámoltam a környezetre való hatását, amit normál eloszlással modelleztem, majd pedig pontonként összegeztem őket. A normál eloszlás maximum pontja a számításakor ez esetben 0 távolsághoz tartozik. Tehát egyetlen szabad paraméter marad, az eloszlás szórása, ez fogja meghatározni, hogy egy pont milyen távolságig van hatással a környezetére. Minél nagyobb a paraméter annál szélesebb ez a hatáskör. Ha a térkép 1024 egységből áll, akkor a paramétert 15-nek választottam, ezt neveztem el kiválasztási szórásnak.



17. ábra: A második lépés által generált térkép

$$y = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma}$$

μ = Mean
 σ = Standard Deviation
 $\pi \approx 3.14159$
 $e \approx 2.71828$

18. ábra: A normál eloszlás egyenlete, és paramétere

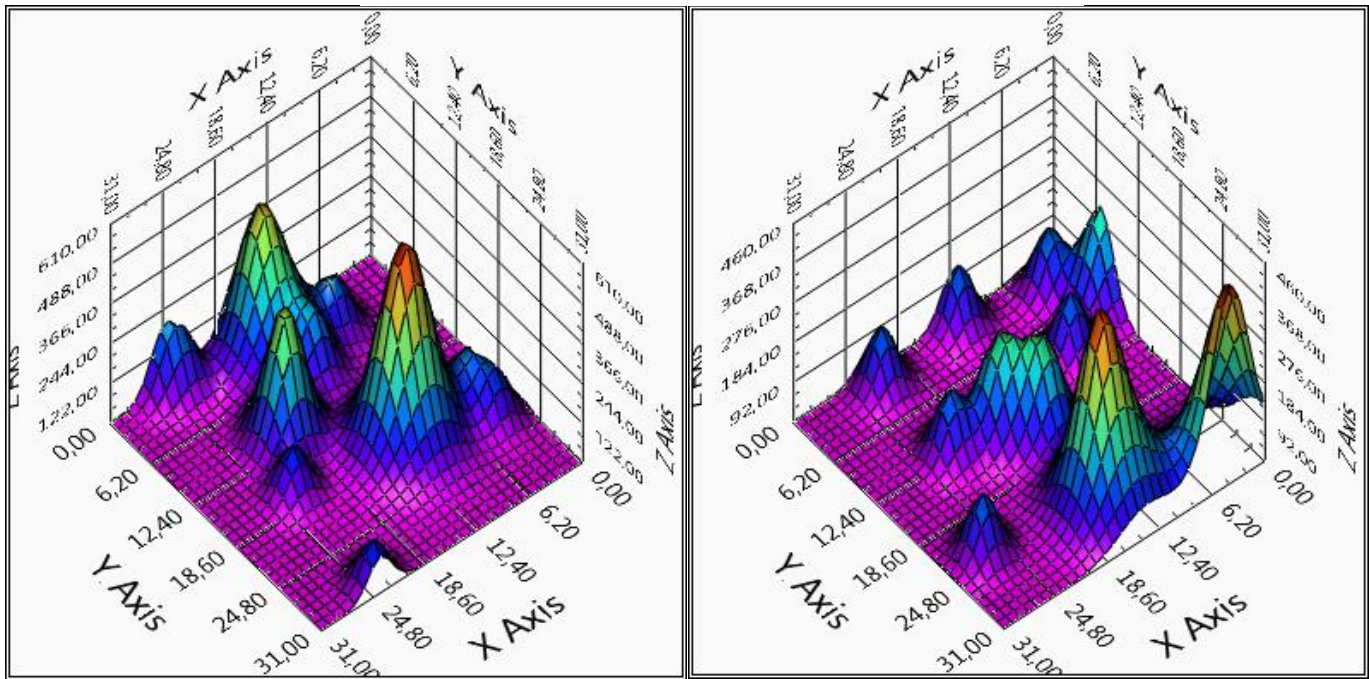
Most már minden településre van egy számunk, aminek nagysága arányos a település „fontosságával”. Viszont figyelembe kell venni, hogy ha egy térképrészen több település van, akkor azok átlagértéke is magasabb lesz, mint olyan térségben, ahol kevesebb van. Ezt ellensúlyozni kell, hiszen régióként szükséges egy központ, ami a környezetéből „elszívja” a lakosságot. Ellensúlyozásként kiszámítom a települések átlagos távolságát, majd pedig sorrendbe állítom a településeket fontosság szerint. Minden településhez hozzárendelem, hogy nagy, közepes vagy kis város, mégpedig a listán való helyezés alapján. Viszont ha két nagyváros esne az átlagos távolságnál közelibbre, akkor az egyiket egy kategóriával lejjebb mozgatom, szintén hasonlóan járok el a közepes városokkal.

Most már minden városnál meg van határozva, hogy melyik kategóriába tartozik, innentől hozzá lehet rendelni a lakosságát is. A program bemeneti paramétere a minimum és maximum lakosságszám a nagy, közepes és kis városokként, ezek alapján megtörténhet a hozzárendelés.

Utolsó előtti lépésként a városok lakosságát el kell oszlatni a térképen, hiszen egy területegységen pl. km^2 , csak véges számú ember lakhat. Továbbá figyelembe kell venni, hogy a város területe és lakossága között nem lineáris az összefüggés. A lakosság elosztására a normál eloszlást alkalmazom. Ezúttal a szórás más és más a nagy, közepes és kis városok esetén, a szórások aránya 1:3:5.

Végül megvizsgálom területegységenként hogy a lakosság száma eléri-e a kitűzött minimumot, ha nem teljesül a feltétel, akkor pedig korrigálom, hogy teljesítse azt.

19-20. ábra: A program által generált térképek



4. FERTŐZÉS SZÁMLÁLÓ

4.1 A MATEMATIKAI MODELL

A matematikai modellem kiindulópontja a McKendrick és Kermack modell. A lakosságot öt csoportba osztottam:

- összlakosság (K): az adott területen élő összes ember száma
- szuszceptibilis (S): olyan ember, aki nem fertőzött, de fogékony a betegségre
- rezisztens (R): olyan ember, aki a betegséggel szemben védett, és a védettséget nem a vírusról való áteséssel szerezte
 - másodlagos rezisztens (R1): betegséggel szemben védett ember, aki már átesett rajta
- áldozat (D): a járvány áldozatai
- fertőzött (I): az adott időpillanatban fertőzött személy, aki képes másokat is megfertőzni.

A fertőzöttek csoportját (I) további 5 csoportra bontottam, az alapján hogy a fertőzést hány napja kapták el. Feltételeztem, hogy a vírusfertőzés lefolyása 5 napot vesz igénybe, és ezután a beteg vagy felgyógyul vagy elhalálozik.

Csakúgy, mint a Kermack-McKendrick modellben, ez esetben is elsőfokú differenciálegyenletek írják le a rendszer működését. Ezek a következők:

$$(7) \quad \frac{dS}{dt} = -\frac{dI}{dt}$$

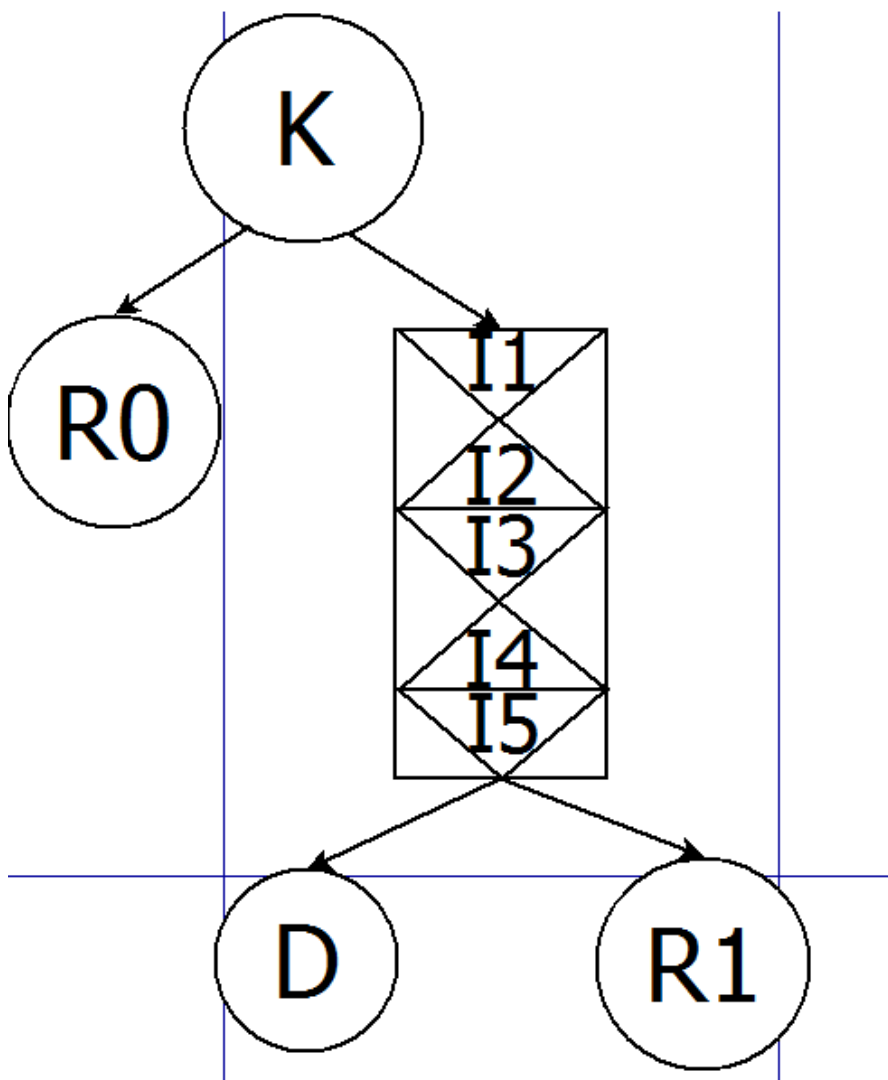
$$(8) \quad \frac{dI}{dt} = \sum_{i=1}^5 (\log_2 S + 1) * a * I_{korr} - b * I_5 - c * I_5$$

$$(9) \quad \frac{dR_1}{dt} = b * I_5$$

$$(10) \quad \frac{dD}{dt} = c * I_5$$

$$(11) \quad S + I + R + R_1 + D = constans$$

Alábbi ábrán látható, hogy az egyes népesség csoportok közt milyen mozgásra van lehetőség.



21. ábra: Az egyes csoportok közti átmenetek

A (7) egyenlet megadja az egészségesek számának változását, ami megegyezik az újonnan fertőzöttek számával. Az, hogy egy fertőzött hány újabb megbetegedést okoz, függ:

- Egy főre eső kontaktusok számától, vagyis hogy hány emberrel beszélünk, érintkezünk egy nap. A fertőzés átadására két személynek 1 méternél¹ közelebb kell kerülni, és módot kell adni a vírus szájon, orron, vagy szem nyálkahártyán át való bejutására.

¹ <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm>

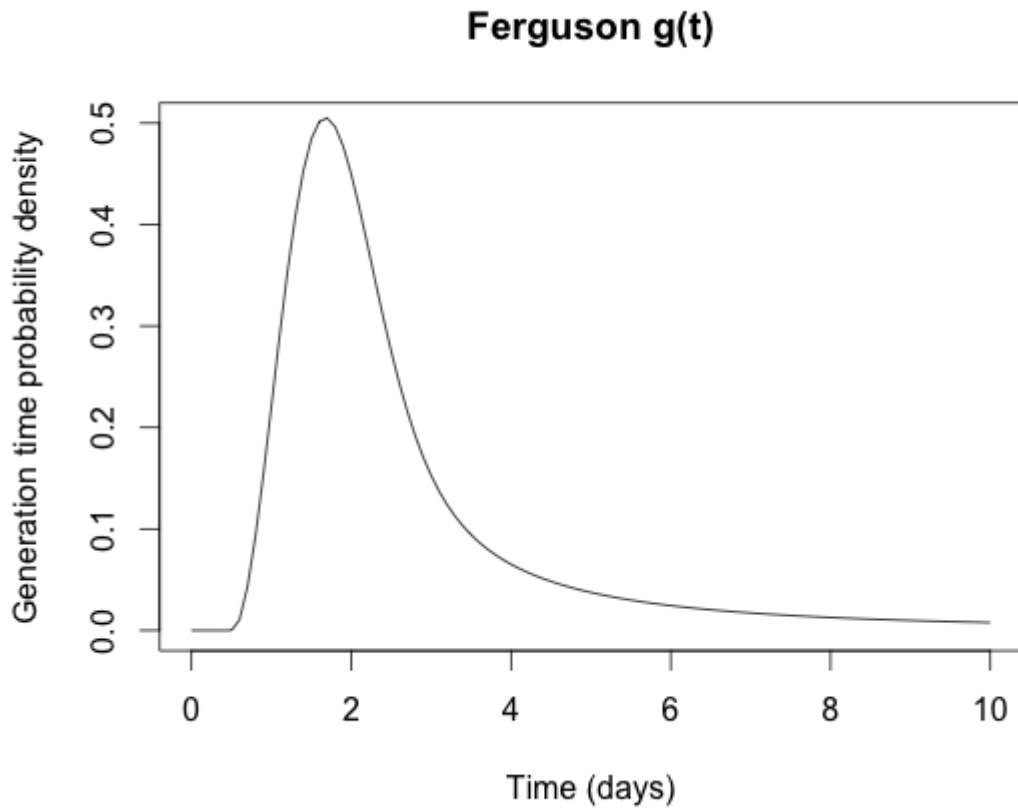
Ennek számítására többféle egyenletet is figyelembe vettem, ezek összehasonlítása az alábbi táblázatban látható.

Lakosok száma(N)	N/10	Gyök(n)	log2(n)	kerekítve[log2(n)+1]
1	0,1	1	0	1
5	0,5	2,236068	2,321928	3
10	1	3,162278	3,321928	4
20	2	4,472136	4,321928	5
50	5	7,071068	5,643856	7
100	10	10	6,643856	8
500	50	22,36068	8,965784	10
1000	100	31,62278	9,965784	11
2000	200	44,72136	10,96578	12

2. táblázat: Függvény értékek összehasonlítása

A fenti számítási módok közül végül a $(\log_2 n + 1)$ -et választottam, hiszen az adott keretek közt (S az 1 és 5000 közé esik) ez adja a legjobb közelítést a valósághoz.

- Az „a” paraméter a fertőzési esélyt adja meg. Értéke 0 és 1 között kell legyen. Megmutatja, hogy egy beteggel való érintkezés során mennyi a fertőződés esélye. A fertőzési esély a betegség lefolyása alatt változik. A változást az alábbi görbe szemlélteti.



22. ábra: A fertőzőképesség időtől való függése

- I_{kor} : megadja hogy az adott területen hány fertőzött volt jelen egy nap leforgása alatt, ezt a paramétert azért kell figyelembe venni, mert a modell egy térképen játszódik, számítását később részletezem

A (8) egyenlet megadja a fertőzöttek számának változását. Ez nem más, mint az újonnan fertőzöttek és a felépültek, valamint elhunytak különbsége.

A (9) egyenlet megadja, hogy hányan épültek fel a betegségből. Aki egyszer felépül, az már természetes védelmet kap az influenzával szemben.

- a „b” paraméter értéke 0 és 1 közt van, neve felépülési esély.
- I_5 azon emberek száma, akik az adott területen laknak és már 5 napja fertőzöttek

A (10) egyenlet megadja az új áldozatok számát.

- a „C” paraméter a halálozási arány, értéke 0 és 1 közötti

$$(12) \quad b + c = 1$$

Ezek a differenciálegyenletek nem függetlenek és elsőrendűek, de sajnos az egyenletrendszernek nincs zárt alakú megoldása. Az egyes t időpontokhoz tartozó eredményeket könnyen megkaphatjuk, ha diszkrét dt -vel számolunk, esetemben $\frac{d}{dt} = 1$, hiszen ilyenkor csak az előző ciklusban számolt értékekhez kell hozzáadnunk a megváltozást, ahhoz hogy az új eredményeket megkapjuk.

Továbbá figyelni kell arra, hogy az S , I , R , R_1 és D minden időpillanatban pozitív vagy nulla legyen. Különösen fontos figyelni az alábbi egyenlőtlenség teljesülésére, hiszen az I_{kor} akár nagyságrendekkel nagyobb lehet az S -nél.

$$(13) \quad \frac{dI}{dt} = \sum_{i=1}^5 (\log_2 S + 1) * a * I_{kor} \leq S$$

Ha az alábbi egyenlőtlenség nem teljesül, akkor úgy kell tekinteni, hogy az adott területen, minden egészséges ember megfertőződött, és

$$(14) \quad \frac{dI}{dt} = S_{t-1}$$

4.2. TERÜLETEGYSÉGRE ESŐ FERTŐZÖTTEK SZÁMÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A térképen történő járvány szimuláció legnehezebb problémája az adott területre eső fertőzöttek számának meghatározása. Ez abból adódik, hogy az emberek közlekedése valószínűségi mintázatokat követ, amelyeket nagyon nehéz pontosan szimulálni. A valóságban hogy pontosan szimulálható legyen, szükség lenne a terület tömegközlekedésének, autó, vonat, hajó és repülőgép forgalmának pontos megfigyelésére, sőt amennyiben olyan rendkívül virulens

fertőző ágensről van szó, mint az ebola, még a gyalogosok és a túrázók mozgásait is meg kellene figyelni, ahhoz hogy pontos eredményeket kapjunk.

Mivel e munkám során csak általános érvényű következtetéseket kívánok levonni, így az emberek mozgási szokásait leíró egyenleteket le tudom egyszerűsíteni, viszont mindenképpen fel kell adnom a determinisztikus modellt, hiszen az hogy egy adott fertőzött a teljes térképen hova utazik, egyedül véletlen szám generálással oldható meg.

Azt hogy mekkora esélye van egy adott pontba való utazásnak a távolságtól és a pont lakosságától teszem függővé. Ezt a való életből vett tapasztalatra alapozom, hiszen egy budapesti lakosnak az esélye hogy Budaörsre utazzon nagyobb, mint hogy Szegedre, ez mutatja a távolságfüggést, viszont igen sokan utaznak Londonba, Párizsba és más nagyvárosokba, amely városok „vonzását” tekinthetjük a lakosságukkal arányosnak.

Az utazási valószínűség távolságtól való függését 2 polinom függvénnyel jellemzem, melyeknek értékkészlete 0 és 1 közé esik. Azért van szükség 2 függvényre, mert az utazásnak is kétféle motivációja lehet, az egyik a munkába való ingázás, illetve az általános szabadidős tevékenységek pl. bowling, labdarúgás miatt megtett út, időnk nagy részét ezekkel a foglalkozásokkal töltjük és relatív kis távot teszünk meg miattuk. Ezt a

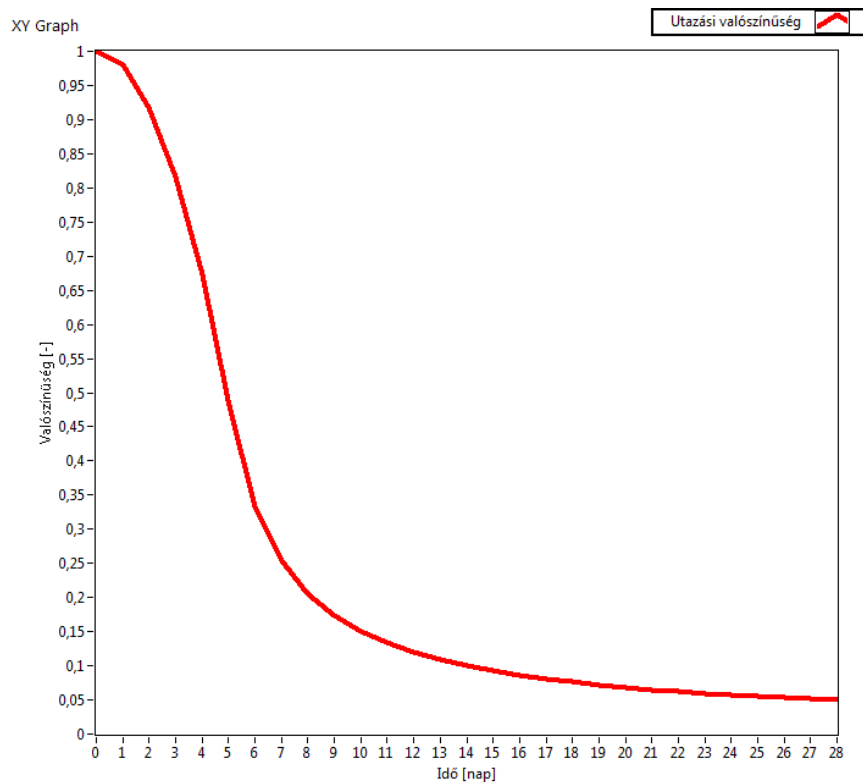
$$(15) - \left(\frac{x}{7}\right)^2 + 1 = y$$

függvénnyel jellemzem. A függvény negatív meredekségű hiszen a távolsággal csökken a valószínűség. Azért van a négyzet, mert elvárás hogy az 1-2 egységre lévő területekre utazás valószínűsége közel 1 legyen. A 7-es szorzótag célja a meredekség növelése, hiszen ez a tényező nagyon gyorsan 0-hoz tart. A plusz egy tag miatt pedig a 0 távolságba utazás valószínűség esélye 1 lesz, tehát mindenki „hazamegy” egy adott nap alatt.

A függvény második tagja pedig a nagyobb távolságba való utazás esélyét fejezi ki. Az emberek nagyobb távolságba turisztikai célokból, illetve egyes foglalkozások (pl. kamionsofőr, stewardess, üzletkötő) miatt utaznak. Ezt a következő függvény fejezi ki:

$$(16) \quad y = \frac{1}{x - \sqrt{\frac{1}{2} + \frac{1}{0,49}}} + 0,01$$

Ennek a függvénynek az alapja egy $\frac{1}{x}$ függvény. Ezt először is ki kell egészíteni egy konstans 0,01-es eltolással, hiszen $\frac{1}{x}$ végtelenben 0-hoz tart, viszont egy adott területre utazás valószínűsége sose lehet nulla. A hatványfüggvény másik két kiegészítő tagja a két függvény kapcsolatát alakítja ki. A két függvény $y=0,5$ -ben csatlakozik.



23. ábra: Adott távolságba utazás esélye

Adott pontba való utazási valószínűséggel arányos számot tehát a fenti függvény által adott eredmény és a pont összlakosságával egyenlő. Emiatt a valószínűségi eloszlás függ a kiinduló ponttól, vagyis $n * k$ pontból álló térkép esetén $n * k$ alkalommal kell újra számolni, ami jelentős processzor időt vesz el. Az így megkapott érték nem 0 és 1 közé esik, emiatt viszonyítani kell az

egész térképen kapott értékekhez. Ez úgy történik, hogy összeadom a pontokhoz rendelt értékeket, majd pedig minden pontban leosztom az összeggel.

A kiinduló pontban I_x fertőzött személy él. Minden személy egy adott számú utazás „egységet” (továbbiakban mojo) költhet el naponta, a mojo függ attól hogy a beteg hány napja fertőzött, hiszen egy épp csak náthás ember sokkal könnyebben utazik, mint aki 2 napja lázas.

Hány napja fertőzött?	1	2	3	4	5
Utazási egység/fő [mojo]	4	3	2	1	1

3. táblázat: Egy főre eső utazási egységek a fertőzés ideje szerinti függése

Az egyes pontokba való utazás különböző időt vesz igénybe, ez nyilvánvaló, ha belegondolunk, hogy ha valaki reggel elutazik New Yorkba Budapestről, akkor nagyon ritkán szokott otthon vacsorázni. De ha közelebbre utazik, akkor is megvan az időára, ez a mojo ár tehát távolságtól függ. Megjegyzendő hogy ezzel a módszerrel figyelembe veszem azt a tény, hogy egy nap alatt egy fertőzött akár több területen is okozhat másodlagos eseteket.

Célpont távolsága	0	1-2	3-5	6-
Az utazás idő költsége [mojo]	1	2	3	4

4. táblázat: Adott távolságba utazás és az utazás időkölsége közti összefüggés

A fertőzöttek számából és az egy főre eső egység szorzata megadja, hogy hány relatív mozgásegységem van. A korábban létrehozott valószínűségi térkép alapján elkezdem generálni a térképen az utazási célokat, és minden egyes célt követően levonom annak távolság árát, míg el nem fogynak az egységek.

Ez a ciklus egyetlen pontnak a fertőzés eloszlás számításához jó, ezt minden egyes pontra el kell végezni, majd pedig az eredményt szuperponálni pontonként, amiből végül megkapjuk az adott ponthoz tartozó I_{kor} -t, vagyis a korrigált fertőzött számot.

5. FERTŐZÉS SZIMULÁCIÓ

5.1 MODELL ÉRTÉKELÉSE

Egy modell értéke attól függ, hogy az általa generált adatok mennyire fedik a valóságot. Ahhoz hogy bármiféle következtetést le tudjunk vonni belőle, össze kell hasonlítani a modell által generált és egy valós influenzajárvány hatását.

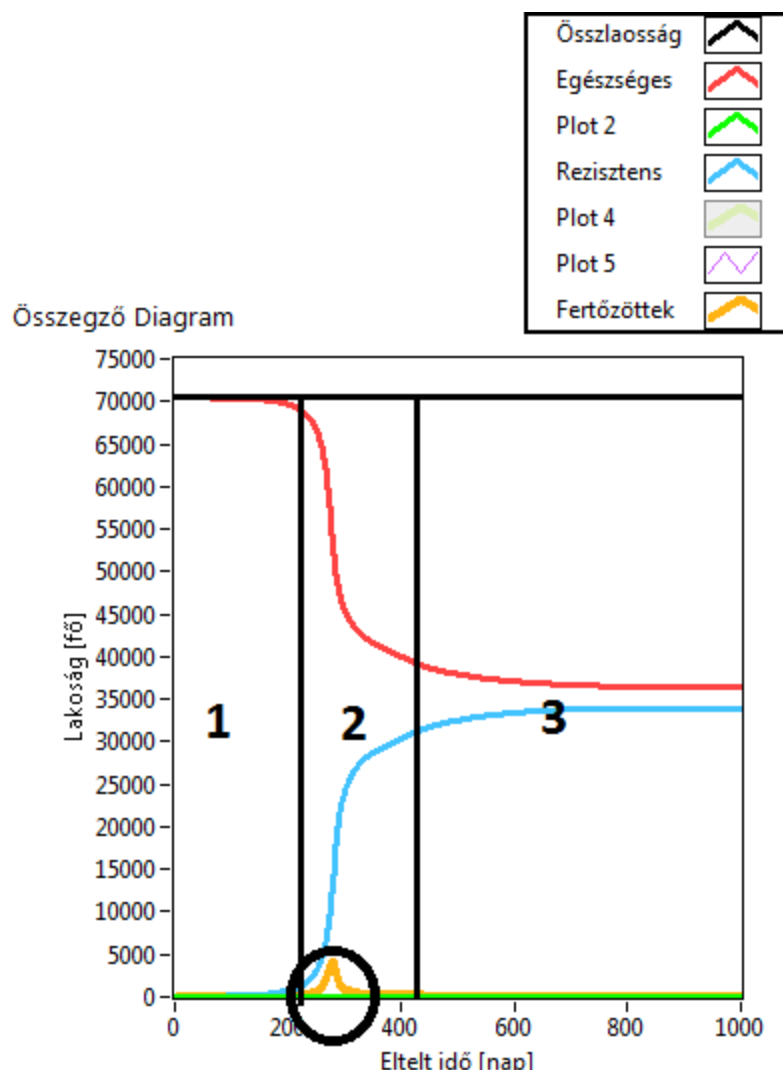
Bemeneti paraméterek:

Térkép paraméterek:

Nagyvárosok száma	2
Nagyvárosok lakossága (max=min)	2000
Közepes városok száma	5
Közepes városok lakossága (max=min)	1000
Kisvárosok száma	8
Kisvárosok lakossága	500
Alapnépsűrűség	30
Területegység	1024

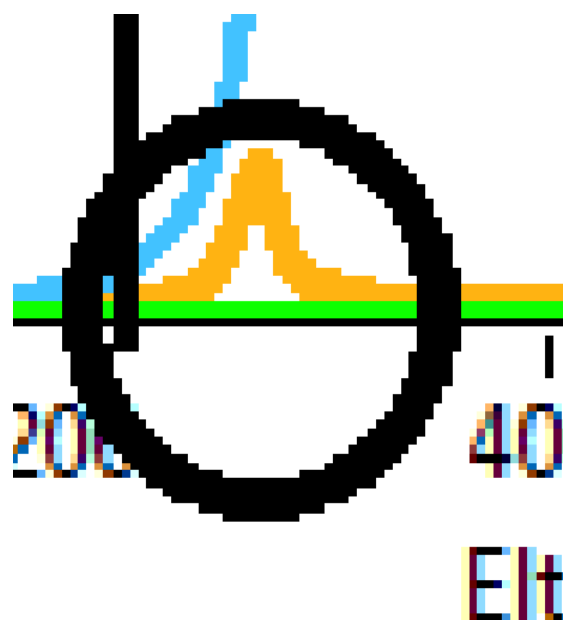
Fertőzés paraméterek:

I_0	1
Elhelyezkedés	véletlen
a1	0,03
a2	0,04
a3	0,03
a4	0,02
a5	0,01



24. ábra: A program által generált eredmények

Futás összegző diagram:



25. ábra: A fertőzöttek számát jelölő görbe kinagyítása

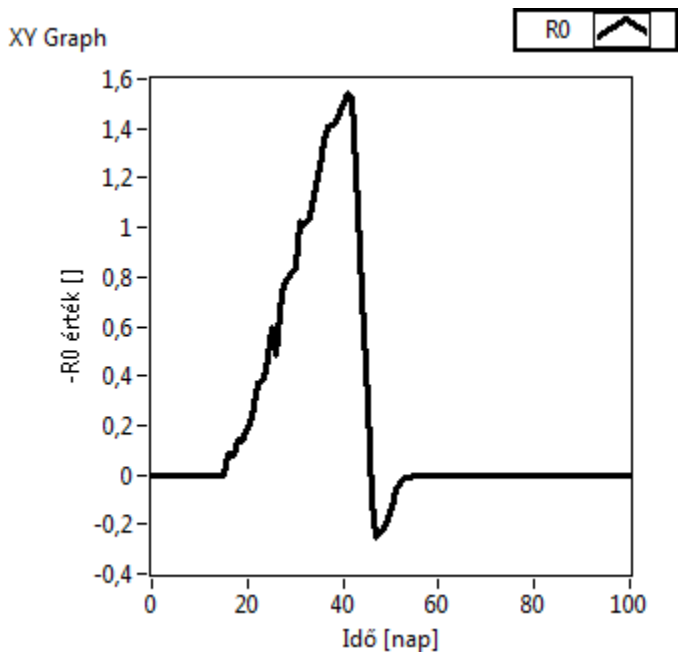
A diagram 3 szakaszra bontható:

1. szakasz: a fertőzés lappang, ilyenkor még nem alakul ki járvány, a fertőzöttek száma elhanyagolható az összlakossághoz képest
2. szakasz: a járvány megkezdődött, a fertőzöttek száma exponenciálisan nő, majd szintén exponenciálisan esni kezd
3. szakasz: a fertőzés befejeződik, ilyenkor a vírus lassan kihal, viszont sokáig fennmaradhat 1-2 eset

A valóságban az influenza vírust szokás jellemezni az alábbiakkal:

- Penetráció: megmutatja, hogy hány százaléka fertőződik meg az összlakosságnak, ez nagyobb járvány esetén 50% körüli, tehát a szimulált eredmények ez alapján megfelelnek
- R₀ érték: standard reprodukciós ráta

$$(17) R_0 = \frac{\text{időegység alatt új fertőzöttek száma}}{\text{időegység alatt átesettek száma}} + 1$$



26. ábra: Az R₀ érték változása a fertőzés során

Disease	Transmission	R ₀
Measles	Airborne	12–18
Pertussis	Airborne droplet	12–17
Diphtheria	Saliva	6–7
Smallpox	Airborne droplet	5–7
Polio	Fecal-oral route	5–7
Rubella	Airborne droplet	5–7
Mumps	Airborne droplet	4–7
HIV/AIDS	Sexual contact	2–5
SARS	Airborne droplet	2–5 ^[2]
Influenza (1918 pandemic strain)	Airborne droplet	2–3 ^[3]
Ebola (2014 Ebola outbreak)	Bodily fluids	1-2 ^[4]

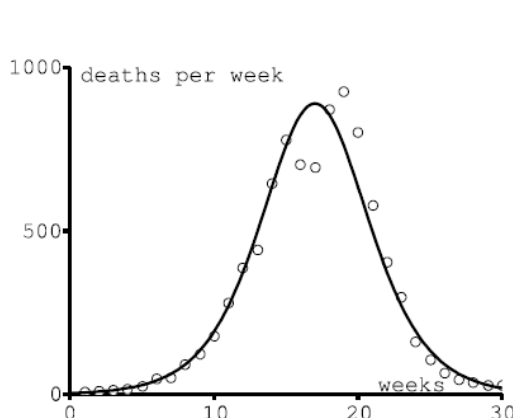
5. táblázat: Egyes patogének jellemző R₀ értékei²

- Jól látható hogy az R₀ értékek a járvány során folyamatosan változnak, de a csúcsponton az influenzára jellemző 1-2 érték közt helyezkedik el

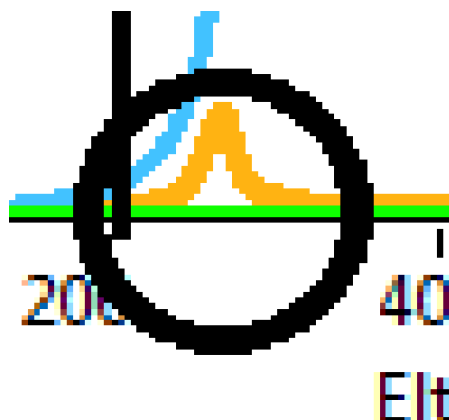
² <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/training/overview/pdf/eradicationhistory.pdf>
(2014.10.20)

- A fertőzöttek számának változását össze lehet hasonlítani egy valós járványéval, lentebb látható, hogy a két görbe egymással hasonlóságot mutat, mindkettő normál eloszláshoz hasonlít.

Megjegyzés: a valós körülmények közt nem jól mérhető a napi újabb fertőzöttek száma, viszont ha egy betegség lefolyása adott időt vesz igénybe és a halálozás és felgyógyulás aránya állandó (pestis esetén ez elfogadható), akkor a napi halálozás és új fertőzöttek száma közti kapcsolat egyetlen konstanssal való szorzásból megkapható



27. ábra: Az 1905-1906-os Bombay pestis járványban elhunytak száma a járvány kitörését követő napokban



28. ábra: A szimuláció által generált fertőzöttek számának eloszlása

A fentebbi megállapításokkal elfogadható, hogy a program jelleghelyesen jó eredményeket ad, tehát használható a további munkára.

5.2 BEMENETI PARAMÉTEREK HATÁSA A RENDSZERRE

5.2.1. ALAPNÉPSÚRÚSÉG

Először is megvizsgálom az alapnépsűrűség emelésének és csökkentésének hatását a fertőzöttek számára. A városok számának és a városok lakosságának változtatásából nem kaphatnék jelentős eredményeket, hiszen ezek meghatározására épül a térkép generátor, másrészt pedig ha egy városban felüti a fejét a járvány, akkor az adott területen a vírust már nem lehet közvetett módszerekkel kordában tartani. Emiatt a városok körüli nagyobb, szinte

lakatlan területeknek van jelentősége, mintegy gátként szolgálhatnak a vírusok ellen, ezeket pedig az alapnépsűrűség szabályozásával lehet befolyásolni.

Hipotézisem szerint a minimális népesség növelésével nőni fog a penetráció, hiszen ilyenkor a vírus mozgása egyre kevésbé lesz meggátolva, és nagyobb területet érhet el.

A fertőzés további paraméterei a szimuláció alatt változatlanok maradnak.

Alapnépsűrűség	Vírus penetrációja				Átlag
	1. futás	2. futás	3. futás	4. futás	
0	0	0	0	0	0
10	0,73	0	0	0,73	0,243333
25	0	0,59	0,62	0,57	0,403333
50	0,43	0,56	0,425	0,512	0,471667

6. táblázat: A vírus penetráció alapnépsűrűségtől való függése

A kapott eredményekből levonható következtetések:

- A minimális népsűrűség növelésével a vírus nagyobb arányban képes megfertőzni a lakosságot az átlagot tekintve, viszont amennyiben kisebb minimális népesség esetén járvány alakul ki, akkor nagyobb penetrációt okoz. Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy ilyenkor lakott régiók körül vannak véve népességi „sivatagokkal”, ha egy kritikus értéket elér a fertőzöttek száma, akkor ezeket a távokat képes áthidalni a vírus, és a nagyobb relatív népsűrűség miatt, nagyobb károkat okoz.
- A mintából jól látszik, hogy a járvány kitörésének esélye növekszik a minimális lakossággal, tehát kisebb minimális népesség esetén nagyobb esély van rá, hogy a vírus elhal, mielőtt járvánnyá fejlődne. Ebből a szempontból Európa nagyon kiszolgáltatott, hiszen területén a népsűrűség nagyon egyenletes eloszlású, ezzel ellentétes például Szaud-Arábia vagy Irán népességi eloszlása.

5.2.2. VÍRUS KEZDETI PONT

A vírus kezdeti pontját a programban be lehet állítani, annak ellenére, hogy kényelmi okokból az előző példákban véletlenszerűen helyeztem el. Ez jelentősebb hatással lehet a penetrációra,

hiszen hipotézisem szerint, ha kisebb népességű területről indul a járvány, akkor nem biztos, hogy elér minden területegységre

Kezdeti pont	1. futás	2. futás	3. futás	4. futás	Átlag
Minimális népességű terület	0,00	0,60	0,52	0,00	0,28
Kis város	0,00	0,59	0,00	0,58	0,29
Közepes város	0,56	0,44	0,50	0,58	0,52
Nagyváros	0,42	0,42	0,46	0,43	0,43

7. táblázat: A vírus penetrációjának a járvány kezdeti pontjától való függése

A kapott eredményekből levonható következtetések:

- a vírus kezdőpontja jelentősen befolyásolja, hogy egyáltalán kialakul-e a járvány
- a penetrációt jelentősebben nem befolyásolja a kezdő pont, ha kialakult már a járvány, tehát a hipotézisem ezúttal hamis

5.2.3. VÍRUS FERTŐZŐ KÉPESSÉGE

A vírus fertőzőképességét öt számmal jellemezhetjük, ezek sorban a_1 , a_2 , a_3 , a_4 , a_5 .

Először megvizsgálom, hogy az öt érték közül melyik befolyásolja legjobban a penetrációt. Hipotézisem szerint a járvány kialakulását legjobban az első érték befolyásolja, hiszen fertőzés első napján még nem jelennek meg erőteljesen a tünetek, tehát a hordozó ilyenkor terjeszti a legjobban a vírust, ezt a tény az egy főre jutó utazási egységekben definiáltam.

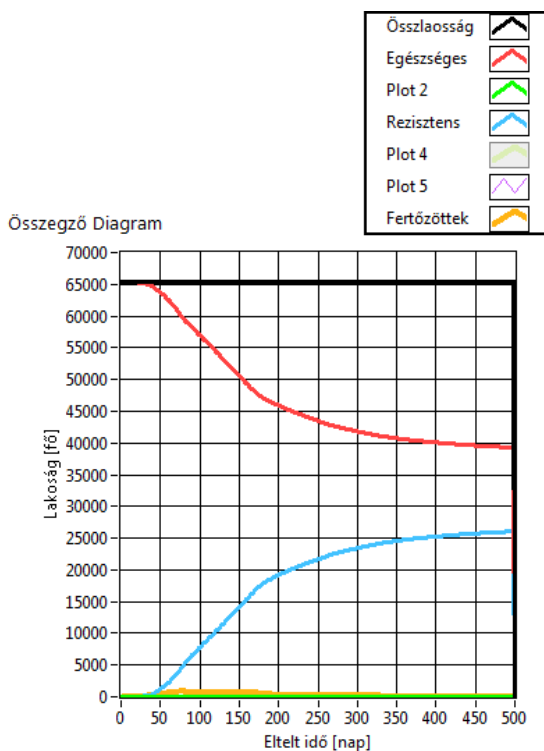
A vizsgálatnál egyetlen érték lesz nem 0, ennek értéke 0,05.

Fertőzési esély, mely nem nulla	Vírus penetrációja			Átlag
	1. futás	2. futás	3. futás	
a1	0,54	0	0,533333333	0,357778
a2	0,46	0	0,193548387	0,217849
a3	0	0,4	0	0,133333
a4	0,184615385	0,338461538	0,153846154	0,225641
a5	0	0,169230769	0,153846154	0,107692

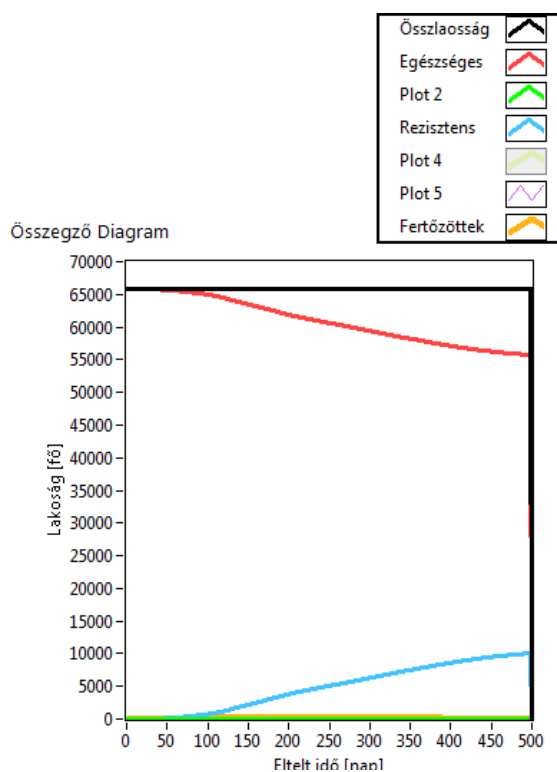
8. táblázat: A vírus penetrációjának a legfertőzőbb időponttól való függése

A kapott eredményekből levonható következtetések:

- az adatokból jól látszik, hogy az első napi fertőzési valószínűség van a legnagyobb hatással a járvány méretére
- továbbá rendkívül befolyásolja, hogy hányadik nap a legfertőzőbb a beteg a járvány „rohamosságát”



29. ábra: A betegek a harmadik nap során fertőznek



30. ábra: A betegek az ötödik nap során fertőznek

Most tehát beláttuk, hogy a fertőzésre a legnagyobb hatással az első nap van, vizsgáljuk meg, hogy ennek értékének változása milyen hatásokkal jár.

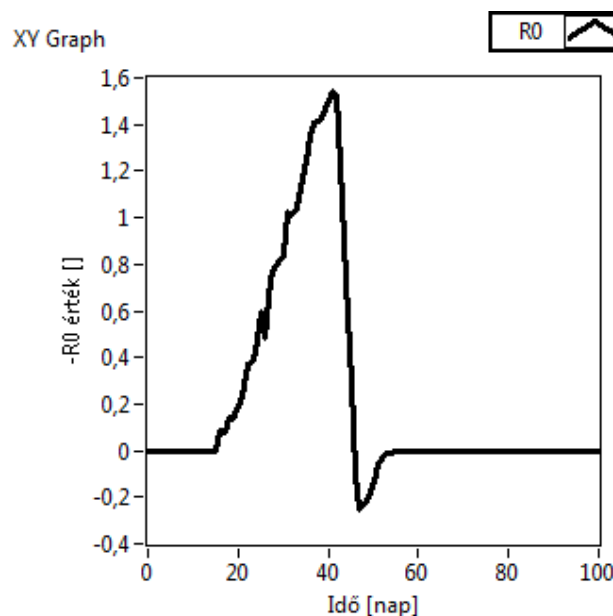
Fertőzésiesély	Vírus penetrációja				Átlag
	1. futás	2. futás	3. futás	4. futás	
0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,05	0,55	0,45	0,00	0,46	0,33
0,07	1,00	0,74	0,75	0,74	0,83
0,10	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

9. táblázat: A vírus penetrációjának a fertőzőképességtől való függése

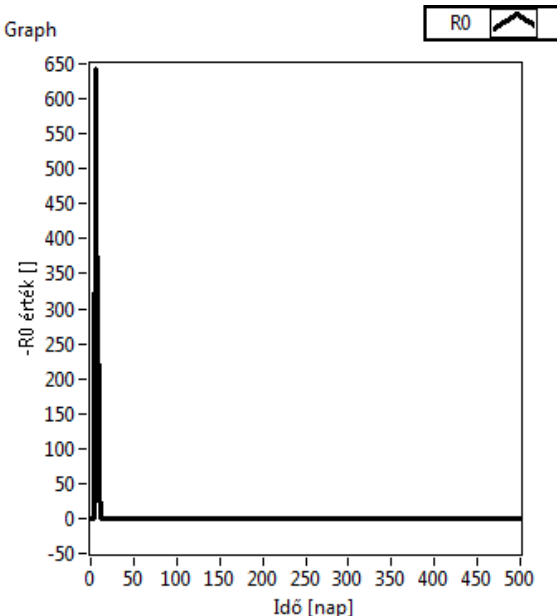
A kapott eredményekből levonható következtetések:

- A penetrációt a kapott adatok alapján rendkívül befolyásolja a fertőzési esély

- Míg 2%-os esély mellett nem alakul ki járvány, addig 10%-os esélynél már a teljes lakosság megfertőződik
- Nem csak a penetráció, hanem az R_0 érték is érzékeny a fertőzési esélyre, lentebb látható az R_0 érték 0,05 és 0,1-es esély esetén, jól látható hogy 0,1-es esetben exponenciálisan emelkedik az értéke, majd hasonló sebességgel esik le nullára



31. ábra: Az R_0 érték alakulása $a = 0,05$ esetén



32. ábra: Az R_0 érték alakulása $a = 0,10$ esetén

6. JÁRVÁNY ELLENI ELLENINTÉZKEDÉSEK VIZSGÁLATA

Az influenza vírus terjedését három eszközzel tudjuk befolyásolni: oltás, karantén és gyógyszeres kezelés. Ezen három eszközt veszem most sorra, és megvizsgálom a hatásukat. Mindegyik szimuláció esetén ismertetem előzőleg, hogy mennyire releváns egyáltalán az adott módozat.

6.1. A VÉDŐOLTÁS

A védőoltás a járvány megelőzésének legjobb módszere. A 20. században az oltások kifejlesztésének köszönhető a tuberkulózis és a tífusz visszaszorítása. Sajnálatosan az influenza

vírusok gyorsan változó antigénjei miatt egyelőre nem sikerült általános oltást kifejleszteni ellenük.

Az influenza elleni védőoltást éves rendszerességgel meg kell ismételni. Minden évben új oltóanyagot kell előállítani, mely 3 vagy 4 összetevőből áll. Tartalmaz egy A típusú H1N1 vírust, egy A típusú H3N2 vírust és egy vagy kétféle B típusú vírust. Mivel az oltás az előző influenza szezonok tapasztalatai alapján készül, és gyakorlatilag egy tipp a következő szezonra, így vannak évek, amikor jó védelmet ad, és vannak, amikor szinte semmilyen védelmet nem biztosít.

Az oltás magas költsége és megkérdőjelezhető hatásossága miatt elsősorban a veszélyeztetett csoportokat (gyermekek, idősök, AIDS fertőzöttek), illetve egészségügyi dolgozókat szokták beoltani. További probléma, hogy habár a vakcináról több kutatás is bebizonyította, hogy csökkenti felnőttek esetén az influenza kialakulásának esélyét, még egyetlen publikációnak sem sikerült bebizonyítania, hogy a kórházi esetek számát, illetve a halálozást csökkenti.

Egy új influenza vírus megjelenését követően 6 hónapra van szükség, amíg a vírus elleni vakcina elkészül és tömeggyártásba kerül, ekkor is csak néhány fejlett ország ellátására van lehetőség (Svájc, Németország, USA). Hat hónap alatt viszont a járvány szinte biztosan befejeződik.



33. ábra: Az influenza elleni oltás kifejlesztésétől a használatba hozásig tartó folyamat

Egy esetleges madárinfluenza járvány esetén valószínűleg az oltás nem készülne el időben, hogy jelentős hatása legyen a lefolyására, hiszen jelenleg még nem létezik a betegség, ami ellen védekezni kellene, sosem alakult még ki emberről-emberre terjedő madárinfluenza.

A megelőző oltásról meg kell jegyezni, hogy komoly erkölcsi kérdéseket is felvet. A fejlődő országok nem rendelkeznek a vakcina előállításához szükséges technikai háttérrel, és így egy világjárvány esetén, lakosságuk teljesen ki lenne szolgáltatva. Másrészt a vakcina csak akkor képes a járványt meggátolni, ha a lakosság jelentős arányban be van oltva. Tehát egy világméretű járvány esetén hiába lenne a fejlett országok lakossága beoltva, ha elárasztanák ezen országokat a potenciális fertőzött menekültek. A probléma komolyságát mutatja, hogy jelenleg Indonézia rendelkezik egyedül olyan madárinfluenza mintával, ami mutálódva akár járványt is okozhat, de nem hajlandók megosztani más országokkal a mintát, mivel nekik a vakcina létrehozásából nem lenne hasznuk.

Az oltást százalékosan lehet megadni a modellemben. Az oltott embereket egy külön csoportba sorolom, mely csoportot a járvány kitörése előtt alakítok ki, továbbá úgy tekintem, hogy az oltás teljes védettséget ad. Továbbá a beoltott személyek arányát a térképen állandónak tekintem.

Bemeneti paraméterek:

Térkép paraméterek:

Nagyvárosok száma	2
Nagyvárosok lakossága (max=min)	2000
Közepes városok száma	5
Közepes városok lakossága (max=min)	1000
Kisvárosok száma	8
Kisvárosok lakossága	500
Alapnépsűrűség	50
Területegység	1024

Fertőzés paraméterek:

10	1
Elhelyezkedés	véletlen
a1	0,03
a2	0,05
a3	0,03
a4	0,02
a5	0,01

Szimulációs eredmények

Beoltottak aránya [%]	Penetráció				Átlag
	1. futás	2. futás	3. futás	4. futás	
0,00	0,41	0,58	0,47	0,44	0,47
10,00	0,36	0,00	0,36	0,00	0,18
15,00	0,26	0,00	0,00	0,24	0,12
20,00	0,34	0,32	0,00	0,28	0,24
25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

10. táblázat: A vírus penetrációjának és az oltottak arányának kapcsolata

Az eredmény jól mutatja, hogy az oltottak számának növekedésével a fertőzöttek száma is csökkenni kezd. Minél több ember kap oltást a járvány előtt, annál kisebb lesz a járvány kialakulásának esélye. Továbbá látható, hogy egy bizonyos határ fölött a járvány már nem is alakul ki.

6.2 KARANTÉN

A karantént, mint ellenintézkedést Európában az 1347-48-as pestisjárványt követően kezdték el használni járvány megelőzési eszközként. A karantén olasz eredetű szó és jelentése 30 nap, ennyi időt kellett a hajósoknak várni elkülönítésben, míg behajózhattak Dubrovnik / Ragusa / kikötőjébe.

A karantén hosszú évszázadokon keresztül az egyetlen biztos módszer volt a járványok megfékezésére. A fertőzött beteget, vagy gyanús embereket a hatóságok elkülönítve tartják egy meghatározott ideig. Ez idő alatt a karanténban lévőkről bebizonyosodik, hogy nem fertőzöttek,

vagy ha fertőzöttek, akkor a betegség „átmegy” rajtuk, vagyis továbbá nem kell félni a fertőzési veszélytől. Karantén alá lehet helyezni személyeket, vagy akár egész épületeket és városokat is.

A mai globalizálódott világban a karanténnak, mint módszernek mind a hatásossága, mind pedig az ára megkérdőjelezhető. A megfizethető repülés elterjedésével gyakorlatilag órák alatt képes egy fertőzött egyik kontinensről a másikra utazni, még a tünetek megjelenése előtt. Karantén során az adott területet teljesen el kell szigetelni a külvilágtól, egy fertőzött ország ellen szomszédjai azonnal határlezárással védekeznek, ezzel a gazdaságot tökéletesen képesek megfojtani.



34. ábra: Elkülönítő stárak egy amerikai kórház előtt



35. ábra: A karantén nemzetközi jele

A karantén hatásossága függ:

1. Fertőzési úttól. Míg a közvetlen érintkezéssel terjedő betegségek ellen a karantén teljesen hatásos, addig a vektorral terjedő betegségekre semmilyen hatása sincs. Influenza cseppfertőzéssel terjed, tehát a karantén hatásos.
2. Betegség fertőzőképességétől. Vannak betegségek, amelyek a tünetek megjelenése előtt is, vagy pedig a tünetek elmúlását követően is fertőzőek. Ezen betegségek kiszűrésére a karantén alkalmatlan. Az influenza 1-2 napig tünetmentes, ez idő alatt a Föld bármely pontjára eljuthat egy fertőzött, emiatt az influenza ellen a karantén nagyon gyenge védelmet nyújt.

3. A hatóságok ébersége. A karantén kialakításában és fenntartásában ez játssza a legnagyobb szerepet. Megfelelő éberséggel szinte bármely fertőzés csírájában elfojtható. Az első és legfontosabb hogy időben felismerjék, hogy egy potenciális világméretű járvánnyal állnak szemben, amely egy hirtelen kialakult madárinfluenza vírus esetén nagyon kétséges.

A szimulációm során az éberséget a halálozásoktól teszem függővé, adott számú áldozat esetén merülhet fel a karantén mint eszköz. A karantént területegységenként alkalmazom. A területegységet akkor zárom le, ha a fertőzöttek száma meghalad egy adott küszöbértéket. A karantén alá vont területen pedig felteszem, hogy minden beteg csak a családjával érintkezik.

Bemeneti paraméterek:

Térkép paraméterek:

Nagyvárosok száma	2
Nagyvárosok lakossága (max=min)	2000
Közepes városok száma	5
Közepes városok lakossága (max=min)	1000
Kisvárosok száma	8
Kisvárosok lakossága	500
Alapnépsűrűség	50
Területegység	1024

Fertőzés paraméterek:

I0	1
Elhelyezkedés	véletlen
a1	0,04
a2	0,05
a3	0,03
a4	0,02
a5	0,01
Halálozási esély	2 %

A hatóságok 10 halálos eset után kezdenek karantént alkalmazni. Az átlagos családméretet pedig 4-nek tekintem.

Karanténhoz szükséges fertőzöttek	Penetráció				Átlag
	1. futás	2. futás	3. futás	4. futás	
kontrol	0,56	0,55	0,53	0,52	0,54
10	0,11	0,15	0,16	0,15	0,14
20	0,28	0,28	0,28	0,25	0,27
30	0,29	0,30	0,28	0,30	0,29
40	0,34	0,32	0,34	0,32	0,33
50	0,34	0,37	0,34	0,36	0,35

11. táblázat: A karanténhoz rendelt küszöbszám a hatása a vírus penetrációjára

Az eredményekből jól látszik, hogy a karanténnak igenis jelentős hatása van a járvány terjedésének megfékezésére. Érdekes módon az átlagos lakosságnál, megegyező karantén korlát esetén is több mint 40%-al csökken a fertőzöttek száma. A korlát csökkentésével pedig hatványozottan csökken a vírus penetrációja.

6.3. GYÓGYSZER

A gyógyszerek olyan anyagok, amelyek kémiai tulajdonságuknál fogva képesek a betegség tüneteit enyhíteni, illetve a betegség lefolyását lerövidíteni. Az emberiség már az ősidők óta keres a betegségek ellen hatásos anyagokat. Ezek az anyagok eredetileg állati és növényi eredetűek voltak, és gyakran hatásuk elhanyagolható volt, ennek ellenére sok babona fűződött a gyógymódokhoz. Korunk legjelentősebb gyógyszerei az antibiotikumok, melyeket a 20. század első felében fedeztek fel. Rendkívül hatásosak a baktériumok elleni védekezésben, hiszen a szervezetbe bevive őket, szelektíven csak a baktériumokat károsítják, egyes enzimeik működésének gátlásával, a gazdatestre nincsenek káros hatással.

A vírusok ellen nagyon nehéz gyógyszereket kifejleszteni, hiszen a vírusoknak nincs anyagcseréjük. Anyagcsere hiányában a gyógyszer csak nehezen tudja megtalálni őket és kapcsolódni hozzájuk. A jelenlegi antivirális gyógyszerek a sejtbe behatolt vírusok szaporodását igyekeznek meggátolni.

Megjegyzés: Napjainkban is léteznek már influenza elleni készítmények, de ezek hatásossága megkérdőjelezhető, emiatt nem elterjedt a használatuk.

Jelenleg az influenza elleni gyógyszereknek két típusa létezik:

1. Neuroaminidáz inhibitorok. A sejtbe bejutott és ott szaporodó vírus fontos alkotóeleme a neuroaminidáz enzim, mely a vírus védőburkát alkotja. A készítmények ehhez a fehérjéhez képesek hozzákapcsolódni, és gátolni a vírusokba beépülését, ezzel a vírus szaporodását gátolva. Neuroaminidáz gátlásra alapuló gyógyszer a Tamiflu (hatóanyaga az oseltamivir). A Tamiflu gyártója a Roche svájci gyógyszeripari cég. A cégnek évi 400 millió adag legyártására van kapacitása, ami figyelembe véve, hogy a Föld lakossága meghaladja a 7 milliárd főt, nem lenne elegendő egy világméretű járvány esetén.

A gyógyszer hatásossága megkérdőjelezhető. Az esetek 1-12%-ban csökkenti az influenza tüneteit. Jelenleg nem létezik olyan kutatás, mely a gyógyszer alkalmazását a kórházi kezelések vagy a halálozások számának csökkentésével bizonyítaná. A Tamiflu rendkívül erős mellékhatásokkal rendelkezik. Hányingert és általános rosszullétet okoz az esetek 5%-ban, míg az esetek 1%-ban pszichés problémák is fellépnek.

A megkérdőjelezhető hatásosság és komoly mellékhatásai ellenére, jelenleg ez az influenza elleni legjobb gyógyszer.

2. M2 inhibitorok. Az M2 protein egy ioncsatorna fehérje. Valószínűleg az elkészült vírus buroknak (kapszid) a vírus által használható térszerkezetre hozásában van szerepe. Ennek a fehérjének a gátlásával próbál hatást elérni a rimantadin és az amantadine. Sajnálatos módon a 2009-ben CDC (Centers for Disease Control and Prevention) által végzett tesztek szerint az influenza vírusok 100%-ban rezisztensek voltak ezekkel a gyógyszerekkel szemben.



36. ábra: Rimantadine, M2-es gátlással működő gyógyszer

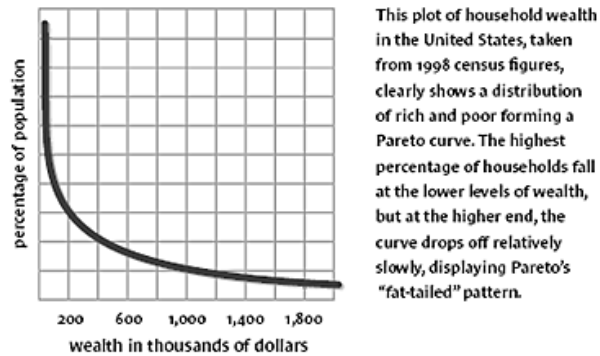


37. ábra: Tamiflu, neuroaminidáz gátlással működő gyógyszer

A gyógyszeres kezelésnek az egyén szempontjából nagy a jelentősége, de járványokat jellemzően nem tud meggátolni. Ennek oka, hogy a beteg csak a tünetek megjelenését követően, illetve orvos ajánlása után veszi be a gyógyszert, mikor már jelentős eséllyel megfertőzött másokat. További probléma a gyógyszerek lakosság közti elosztása. Amennyiben nem rendelkezik egy ország a megfelelő mennyiségű gyógyszerrel, fennáll a veszélye, hogy a társadalmi csoportok közt nem lesz egyenlő a gyógyszerhez jutás esélye. Tehát a szegénységben élők ki lesznek téve a járvány hatásainak, vagyis a fertőzésnek mindig lesz megfelelő számú szuszeptibilis embere.

A szimuláció során feltételezem, hogy rendelkezünk egy 100%-ban hatásos gyógyszerrel. A gyógyszer lerövidíti a betegség időtartamát, mégpedig minden szedést követően 1 nappal. A gyógyszer bevitelére először a második napon van lehetőség, mikor már megjelentek a tünetek. Feltételezem továbbá, hogy a gyógyszer lakosok közti eloszlása követi a vagyoneloszlás mintázatát. A vagyont Pareto eloszlásúnak tekintem a lakosok között, amiből következik, hogy a gyógyszer adagok 80%-a a leggazdagabb 20% tulajdonában van, míg a maradék 20% áll csak a többi ember rendelkezésére.

Rich and Poor in America



38. ábra: Az USA-ban a vagyon eloszlása a lakosság körében, jó láthatóan Pareto-eloszlást követ

Bementi paraméterek:

Térkép paraméterek:

Nagyvárosok száma	2
Nagyvárosok lakossága (max=min)	2000
Közepes városok száma	5
Közepes városok lakossága (max=min)	1000
Kisvárosok száma	8
Kisvárosok lakossága	500
Alapnépsűrűség	50
Területegység	1024

Fertőzés paraméterek:

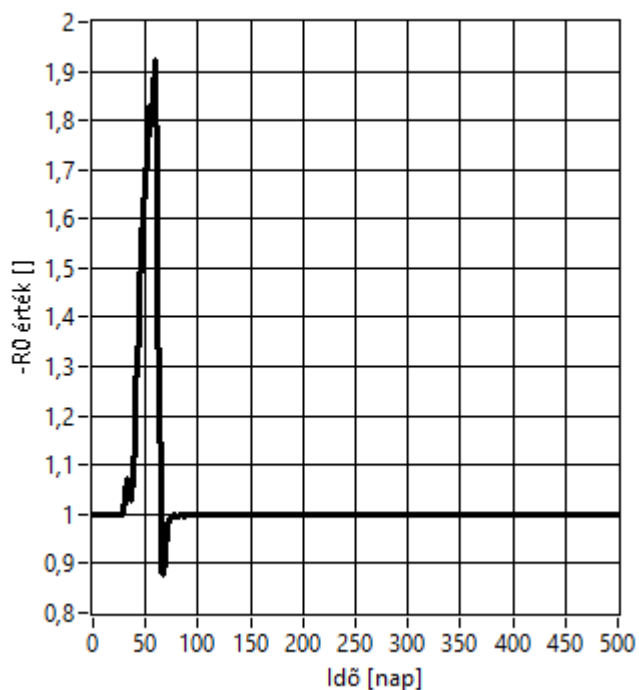
I0	1
Elhelyezkedés	véletlen
a1	0,04
a2	0,05
a3	0,03
a4	0,02
a5	0,01

Először vizsgáljuk meg a gyógyszer vírus penetrációra való hatását:

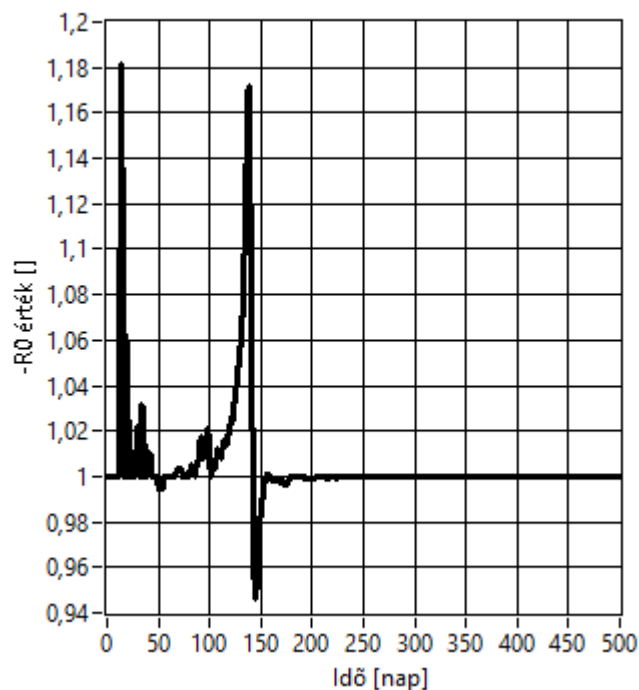
Gyógyszer adag /összrakosság	Penetráció				Átlag
	1. futás	2. futás	3. futás	4. futás	
kontrol	0,59	0,57	0,59	0,58	0,58
0,5	0,55	0,55	0,49	0,45	0,51
1	0,50	0,50	0,50	0,52	0,51
1,5	0,00	0,45	0,48	0,39	0,33

A penetráció értékekből jól látszik, hogy a gyógyszer elérhetőségének növelésével a kis mértékben csökken a fertőzöttek száma. Ennél viszont a gyógyszer használatnak sokkal jelentősebb hatása van, amely jól látszik a standard reprodukciós szám függvények összehasonlításából.

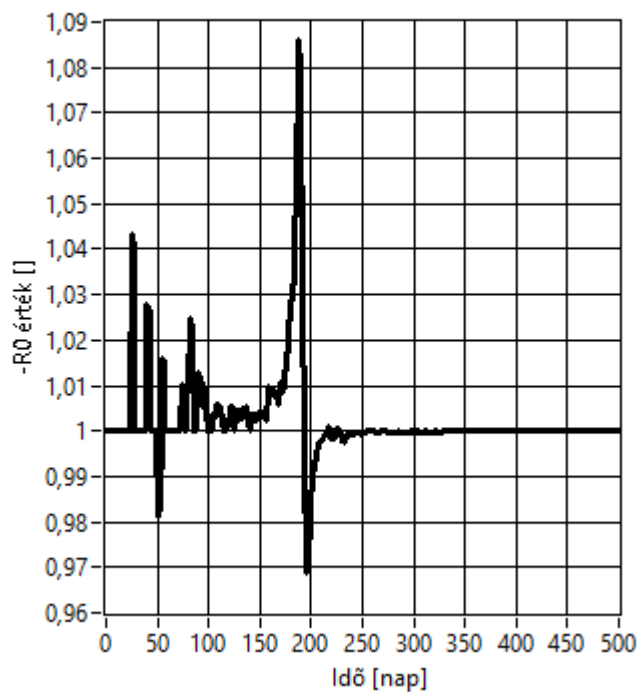
XY Graph



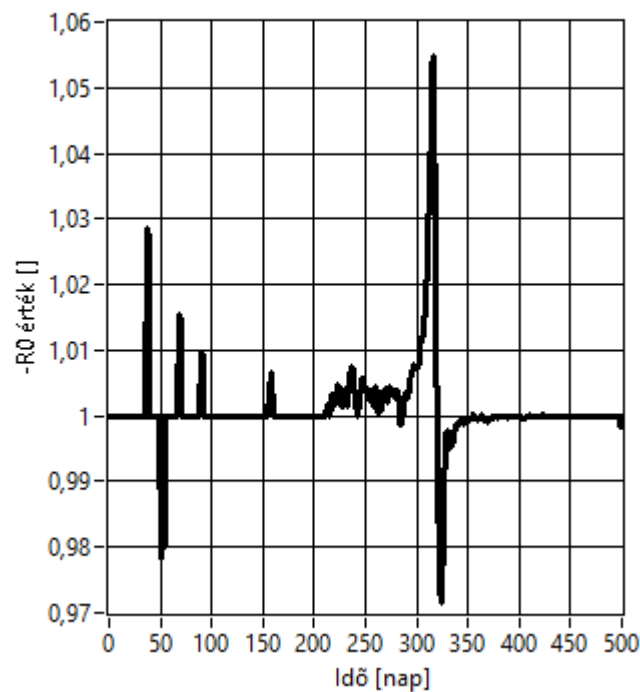
XY Graph



XY Graph

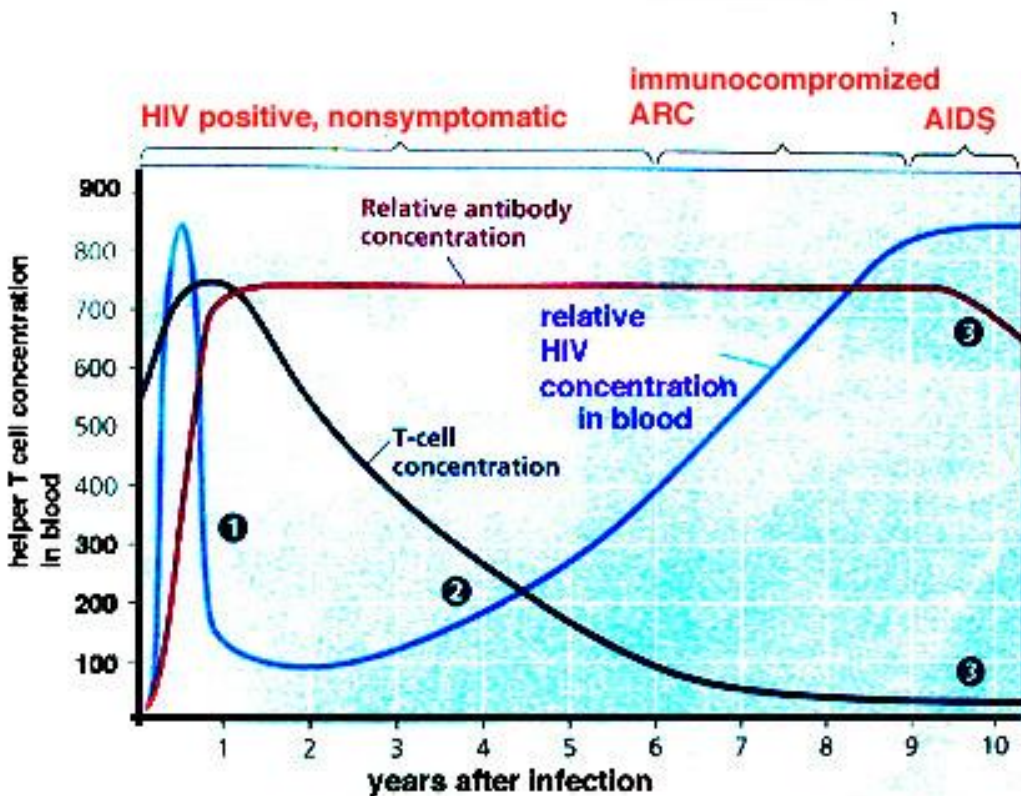


XY Graph



39-42. ábra: Az R0 érték változása az idő függvényében. A bal felső képen a kontroll, jobb felső esetén 50%-os, bal alsó esetén 100%-os, és jobb alsó esetén 150%-os volt a gyógyszer/összlakosság paraméter.

Jól látszik, hogy egy járvány kitörését gyógyszerrel nem lehet elhárítani. Viszont a gyógyszeres kezeléssel időt lehet nyerni. Minél több volt a rendelkezésre álló gyógyszer, annál később következett be a nagyméretű járvány. Az első kitörést a gyógyszer elfojtja, viszont amennyiben ez megtörténik, akkor már elkerülhetetlen a járvány. Érdekes, hogy a HIV vírus hatása az immunrendszerre ezzel a görbével nagyon megegyező módon épül fel.



43. ábra: A HIV vírus valamint az antitestek mennyiségének változása az idő függvényében

7. KONKLÚZIÓ

A TDK dolgozatom célja egy olyan szimulációs program volt, amelyben az influenzajárványt befolyásoló összes fontosabb paramétert meg lehet adni és vele a lehető legpontosabban lehet modellezni a járvány terjedését. A modellt sikerült elkészítenem, illetve a dolgozatba foglaltak alapján kijelenthető, hogy a modell által leírt járvány lefolyása jelleghelyesen megegyezik a valóssal.

Miután bizonyítottam a modell pontosságát, a járványt befolyásoló három, általunk is befolyásolható tényezőt hatását vizsgáltam meg. Ezek a gyógyszeres kezelés, a megelőző oltás és a karantén voltak. A szimulációs eredmények alapján kimondható, hogy a gyógyszeres kezelés a járványt nem képes elfojtani, de még érdemben befolyásolni sem. A karantén képes a fertőzöttek számát kordában tartani, de a járványt elfojtani ezzel a módszerrel sem lehet. Továbbá meg kell jegyezni, hogy a karantén ilyen keretek közt, tehát már 10-20 fertőzött elzárása esetén is, gyakorlatilag megvalósíthatatlan, vagy pedig olyan felügyeleti rendszerre lenne szükség hozzá, amely az ember szabadságjogait sérti.

A járvány megállításának, a dolgozatom alapján, egyetlen módja van, mégpedig a megelőző oltás. Relatív kis mennyiségű oltás, mindössze a lakosság negyede esetén is, már képes tökéletesen elfojtani a járványt. Az oltás emellett nem jár az emberi szabadság korlátozásával, fajlagos költsége alacsony, és még a betegszabadságoláson lévő dolgozók száma sem emelkednek meg egy újabb vírus felbukkanása esetén.

Egyetlen problémát az oltás kifejlesztése jelenti, hiszen a mai technológiával nem hozható létre egy általános influenza oltás, annak ellenére, hogy elméleti szintű megoldás már van a problémára.

Dolgozatom zárszavaként tehát kijelenthetem, hogy egy nagyobb mértékű és sok millió áldozatot követelő madárinfluenza járvány közeljövőben történő kitörése igen is lehetséges. Ennek meggátlására a kormányoknak minél jobban támogatniuk kell egy általános vakcina létrehozását, ami mellel még a szezonális influenzát is mindenkorra megszüntetné.

- (1) The Threat of Global Pandemics. <http://www.cfr.org/public-health-threats-and-pandemics/threat-global-pandemics/p8198> (utolsó megtekintés 2014.10.23)
- (2) Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases.
<http://science.education.nih.gov/supplements/nih1/diseases/guide/understanding1.htm> (utolsó megtekintés 2014.10.11)
- (3) Totális megfigyelés a biztonságért cserébe.
http://index.hu/kulfold/2014/08/10/igy_epult_ki_a_konszenzusos_szingapuri_rendorallam/ (utolsó megtekintés 2014.10.23)
- (4) Quarantine in Australia. <http://www.daff.gov.au/biosecurity/quarantine> (utolsó megtekintés 2014.09.28)
- (5) Super-spreader. <http://en.wikipedia.org/wiki/Super-spreader> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (6) Paul, R; T Lafond; CDM Muller-Graf; S Nithiuthai; PT Brey; JC Koella (2004).
"Experimental evaluation of the relationship between lethal or non-lethal virulence and transmission success in malaria parasite infections."
- (7) Pareto's Principle - The 80-20 Rule.
<http://management.about.com/cs/generalmanagement/a/Pareto081202.htm> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (8) Duncan J. Watts & Steven H. Strogatz: Collective dynamics of 'small-world' networks.
Nature 393, 440-442 (4 June 1998).
<http://www.nature.com/nature/journal/v393/n6684/full/393440a0.html> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (9) Reuven Cohen, Shlomo Havlin: Scale-Free Networks Are Ultrasmall. Physical Review Letters Vol.9. No.5, 2003. <http://havlin.biu.ac.il/PS/ch458.pdf> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (10) Liljeros, Fredrik; Christofer R. Edling; Luis A. Nunes Amaral (2003). "Sexual networks: implications for the transmission of sexually transmitted infections". *Microbes and Infection*

- (11) Tyrrel, D A (June 1992). "A view from the Common Cold Unit". *Antiviral Res*
- (12) Muench, H. (1934) Derivation of rates from summation data by the catalytic curve. *Journal of the American Statistical Association*
- (13) Silverstein, Arthur M. (2009). *A History of Immunology*. ISBN: 978-0-12-370586-0
- (14) Cardy, John; Grassberger, Peter (1985). "Epidemic models and percolation"
- (15) Compartmental models in epidemiology.
http://www.wikiwand.com/en/Compartmental_models_in_epidemiology (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (16) A. Slepoy, A. P. Thompson, and S. J. Plimpton, A constant-time kinetic Monte Carlo algorithm for simulation of large biochemical reaction networks, *Journal of Chemical Physics*, 2008.
- (17) Ian Angus "An Introduction to Erlang B and Erlang C"
- (18) Catherine J. Noakes* and P. Andrew Sleight: Mathematical models for assessing the role of airflow on the risk of airborne infection in hospital wards. *J. R. Soc. Interface* 6 December 2009 vol. 6 no. Suppl 6 S791-S800.
http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/6/Suppl_6/S791.full (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (19) Adeel Khalid, Christina Scherrer: Modeling the Effectiveness of Selected Tuberculosis Interventions in Resource-constrained Countries Using CFD.
http://www.spsu.edu/library/research_instruction/spsu_authors/modelingtuberculosis.pdf (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (20) Antiviral drugs for pandemic (H1N1) 2009: definitions and use.
http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/definitions_use/en/ (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (21) Robert G. Webster,* William J. Bean, Owen T. Gorman, Thomas M. Chambers, Yoshihiro Kawaoka: Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *MICROBIOLOGICAL REVIEWS*, Mar. 1992, Vol.9.No.1., p. 152-179.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372859/pdf/microrev00028-0170.pdf> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (22) Sandra Mounier-Jack, Dr Richard J Coker: How prepared is Europe for pandemic influenza? Analysis of national plans. *The Lancet*, Volume 367, Issue 9520, 29 April–5 May 2006, Pages 1405–1411.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606685115> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (23) Ssematimba A, Elbers ARW, Hagenaars TJ, de Jong MCM (2012) Estimating the Per-Contact Probability of Infection by Highly Pathogenic Avian Influenza (H7N7) Virus during the 2003 Epidemic in The Netherlands. *PLoS ONE* 7(7): e40929.
doi:10.1371/journal.pone.0040929.
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0040929>
(utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (24) Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P (2007) Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 3(10): e151.
doi:10.1371/journal.ppat.0030151.
<http://www.plospathogens.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.0030151&representation=PDF> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (25) Neil M. Ferguson, Derek A.T. Cummings, Simon Cauchemez, Christophe Fraser, Steven Riley, Aronrag Meeyai, Sopon Iamsirithaworn, Donald S. Burke: Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 437, 209-214 (8 September 2005).
<http://www.nature.com/nature/journal/v437/n7056/full/nature04017.html> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (26) Frederick G. Hayden, R. Scott Fritz, Monica C. Lobo, W. Gregory Alvord, Warren Strober, Stephen E. Straus: Local and Systemic Cytokine Responses during Experimental Human Influenza A Virus Infection: Relation to Symptom Formation and Host Defense. *J Clin Invest*. 1998;101(3):643-649. doi:10.1172/JCI1355.
<http://www.jci.org/articles/view/1355/pdf> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (27) Opatowski L, Fraser C, Griffin J, de Silva E, Van Kerkhove MD, et al. (2011) Transmission Characteristics of the 2009 H1N1 Influenza Pandemic: Comparison of 8 Southern

Hemisphere Countries. PLoS Pathog 7(9): e1002225.

doi:10.1371/journal.ppat.1002225.

<http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002225> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (28) Az IBM megjósolja az ebola terjedését.

http://index.hu/tech/2014/10/27/az_ibm_megjosolja_az_ebola_terjedeset/ (utolsó megtekintés 2014.10.18)

- (29) Map of the Week 12-12-2011:U.S. Population Density. <http://geographer-at-large.blogspot.sk/2011/12/map-of-week-12-12-2011us-population.html> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (30) A matematikai járványtan történetéből IV. - Kermack és McKendrick.

http://populaciodynamika.blog.hu/2014/01/31/a_matematikai_jarvanytan_tortenetebol_iv_kermack_es_mckendrick (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (31) History and Epidemiology of Global Smallpox Eradication.

<http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/training/overview/pdf/eradicationhistory.pdf> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (32) The Plague Doctor: An Imaginary MD? <http://www.pcs.org/blog/item/the-plague-doctor/> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (33) Mark damen: A Guide To Writing in History and Classics. SECTION 6 Man and Disease: The Black Death.

<http://www.usu.edu/markdamen/1320hist&civ/chapters/06plague.htm> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (34) Taubenberger, Jeffery K.; Morens, David M. (January 2006). "1918 Influenza: the Mother of All Pandemics"

- (35) Flu Symptoms. <http://www.flufacts.com/know/symptoms.jsp> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (36) Flu (Influenza).

<http://www.niaid.nih.gov/topics/flu/research/vaccineresearch/pages/vaccinedev.aspx> (utolsó megtekintés 2014.10.22)

- (37) Web maps. Map Layer » Population Density 2000.
<http://sedac.ciesin.columbia.edu/maps/client> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (38) Population Density Grid, v1 (1990, 1995, 2000).
<http://sedac.ciesin.columbia.edu/data/set/grump-v1-population-density/maps?facets=theme:population&facets=region:europa> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (39) Census 2010 – Population density.
<http://www.socialexplorer.com/6f4cdab7a0/explore> (utolsó megtekintés 2014.10.22)
- (40) Nicolas Backaer: „A short history of mathematical population dynamics” Springer 2011