

MODELIRANJE ŠIRJENJA KUŽNIH BOLEZNI: PRIMER BOLEZNI MODRIKASTEGA JEZIKA V SLOVENIJI

Tanja Knific^{1*}, Tadej Malovrh¹, Marko Potočnik², Matija Pretnar³, Milica Krkovič³, Aljoša Vodopija³, Jasna Prezelj^{3,4}

¹Veterinarska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, ²Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin, Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano, Ljubljana, ³Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, ⁴Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Koper, Slovenija

tanja.knific@vf.uni-lj.si

Z matematičnim modeliranjem lahko na podlagi obstoječih informacij pojasnimo in napovemo vzorce pojavljanja boleznih ter kvantitativno ocenimo tveganje za vnos in širjenje boleznih na specifičnem področju. Poleg tega modeli omogočajo tudi oceno verjetnih posledic alternativnih strategij nadzora boleznih. Zaradi liberalizacije trgov in gospodarskih trendov postaja dokazovanje upravičenosti ukrepov za preventivo in nadzor boleznih vedno bolj pomembno. V prispevku podajamo primer razvoja matematičnega modela za širjenje boleznih modrikastega jezika (BMJ) v Sloveniji. Razviti model je v osnovi razredni oziroma SIR model (*ang. Susceptible-Infectious-Recovered model*), razširjen s parametri, ki omogočajo modeliranje vplivov vektorja, mušic iz rodu *Culicoides* spp. in okoljskih vplivov. Končni uporabnik lahko preko vmesnika s pripravljeno simulacijo preigra različne možne scenarije poteka boleznih glede na lokacijo izbruha, vremenske in druge razmere, oceni hitrost in smer širjenja in tako določi obseg potrebnih virov za obvladovanje izbruhov ter oceni posledice potencialnega izbruha boleznih. Pri interpretaciji rezultatov modela je potrebno upoštevati privzete predpostavke in vrednosti nastavljenih parametrov. Predstavljeni model je prvi te vrste v naši državi in bi lahko v kombinaciji z ekonomskimi ocenami v prihodnosti služil za zagotavljanje aplikativnih nasvetov za podporo pri odločanju in s tem k dobro informiranim odločitvam o politiki nadzora boleznih živali.

Ključne besede: Matematično in epidemiološko modeliranje; SIR model; bolezen modrikastega jezika

Uvod

Kužne bolezni rejnih živali lahko pomenijo nevarnost za zdravje ljudi (zoonoze) in živali. Zaradi vpliva na prihodek, trge in trgovanje predstavljajo potencialno tveganje velikih izgub za gospodarstvo, posredno pa tudi za potrošnike in davkoplačevalce. Glavni namen epidemioloških raziskav je najti način kako minimizirati ekonomski vpliv boleznih (James, 2005), vendar je zaradi številnih dejavnikov, ki vplivajo na pojavljanje boleznih in kompleksnega socioekonomskega okolja, ocenjevanje tveganja širjenja boleznih ter možnih posledic za ljudi in živali težavno in drago. Matematično modeliranje je v veterinarski epidemiologiji že dolgo prepoznano kot pomemben komplementarni pristop. Bistvo matematičnega modeliranja je, da realni sistem poenostavimo do tolikšne mere, da ga lahko sistematično analiziramo in opišemo z matematičnimi formulami.

Z modeli skušamo na podlagi obstoječih informacij pojasniti in napovedati vzorce pojavljanja boleznih ter oceniti verjetne posledice alternativnih strategij nadzora boleznih

(Thrusfield, 2007). Analiziramo lahko kužne ali produkcijske bolezni na osnovi različne epidemiološke enote (na ravni črede ali določene regije). Matematično modeliranje pripomore k boljšemu razumevanju epidemiologije bolezni, saj moramo strukturirano prikazati ključna vzročna posledična razmerja (Dohoo in sod., 2009). Poleg tega pokaže področja negotovosti, kjer so potrebna specifična znanja. Računalniške simulacije so posebno uporabne zaradi pomanjkanja empiričnih podatkov in kadar dejanskega poskusa ni možno izvesti.

V prispevku podajamo primer razvoja matematičnega modela za širjenje bolezni modrikastega jezika (BMJ) v Sloveniji. BMJ je sezonska, nenalezljiva, vektorsko prenosljiva bolezen. Primarno za BMJ zbolijo drobnica, govedo in divji prežvekovalci. Razširjenost bolezni po svetu je odvisna od življenjskega prostora vektorja, mušic iz rodu *Culicoides* spp. in od okoljskih dejavnikov, predvsem temperature (Kahn in Line, 2010).

Material in metode

Cilj projekta je bil razviti matematični model, ki bo zadovoljivo opisal širjenje BMJ v Sloveniji. V ta namen smo smiselno priredili enega od najosnovnejših epidemioloških modelov - SIR model (*ang. Susceptible-Infectious-Recovered model*), ki dano populacijo razdeli na več skupin oziroma razredov glede na epidemiološki status posamezne živali. Tako dobimo razredni model, ki ga sestavljajo dovzetne, okužene in ozdravljene živali. Model smo razvili v programu R 3.2.5 (april, 2016). Program je v osnovi namenjen statističnim in matematičnim izračunom, vendar je zaradi razširitev v obliki paketov, odprtost in prostega dostopa njegova uporaba vedno bolj razširjena tudi v veterinarski epidemiologiji.

Za razvoj modela je bilo potrebno urediti in analizirati veliko količino podatkov ter ustrezno pripraviti vhodne parametre. Podatke, specifične za naše področje, smo pridobili iz Uprave RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin (podatki o gospodarstvih, reji posameznih vrst živali, transportu živali, rabi in površini zemljišč), Nacionalnega veterinarskega inštituta (podatki o številu vektorjev po posameznih lokacijah) in Katedre za meteorologijo Fakultete za matematiko in fiziko (podatki o vetru, padavinah, vlagi in temperaturi). Ostale podatke o epidemioloških značilnostih povzročitelja in širjenju bolezni smo pridobili iz objavljene literature (Nunamaker in sod., 1997; Gerry in sod., 2001; O'Connell, 2002; DEFRA, 2002; Carpenter in sod., 2006; Gubbins in sod., 2008; Hartemink, 2009; Santman-Berends in sod., 2013; Elbers in sod., 2014). Ti podatki so navadno pridobljeni ali ocenjeni za področje, na katero se opravljena študija nanaša, zato smo za naše potrebe nekatere podatke prilagodili in utežili s pomočjo ekspertnih ocen.

Ker za BMJ ni vnaprej izdelanih računalniških orodij, smo sistem parcialnih diferencialnih enačb nadomestili s sistemom krajevno soodvisnih diferenčnih enačb in pri tem upoštevali različne robne in začetne pogoje, ki se pojavijo ob izbruhih bolezni in so odvisni od razloga za izbruh: če je razlog pojav okuženih vektorjev, ki jih prinese veter, to zahteva drugačen model, kot če je razlog okužbe vnos okuženih živali v državo.

Rezultati

Model smo razvili za področje Slovenije, ki je razdeljen na mrežo z robom 1 km, na kateri smo v določenih časovnih intervalih sledili šestim parametrom: številu zdravih in okuženih vektorjev ter številu zdravih in okuženih gostiteljev (ločeno za drobnico in govedo). Za začetne podatke smo vzeli povprečno število gostiteljev iz triletnega staleža in privzeli, da je populacija konstantna. Na vsakem koraku simulacije smo hkrati modelirali vse faktorje razvoja bolezni: prenose z vektorja na gostitelje in obratno, nataliteto vektorja ter selitve

vektorja zaradi vetra. Iz števil okuženih vektorjev in zdravih gostiteljev smo izračunali število na novo okuženih gostiteljev ter ustrezno spremenili število zdravih in okuženih gostiteljev. V modelu so posamezni vplivni faktorji kontrolirani s parametri, ki se jih lahko spreminja.

Na podlagi dostopnih podatkov (Gerry in sod., 2001; Gubbins in sod., 2008; osebna korespondenca s strokovnjakom iz Pirbright Instituta) smo upoštevali: 1) vektorji gredo na govedo 9,4-krat pogosteje kot na drobnico, 2) stopnja okuženosti populacije vektorjev je 1 – 2 % in 3) vektor v povprečju piči 0,17-krat na dan (NP – nagnjenost k piku). Populacijo vektorjev smo modelirali na vsakem kvadratnem kilometru glede na gostoto drobnice in goveda ter glede na relief. Po ocenah (Elbers in sod., 2014) pride na eno govedo v povprečju do 2.500 vektorjev. V modelu je ta parameter nastavljen na $K = 900$, vendar je spremenljiv. Faktor rasti populacije vektorjev je nastavljen in časovno odvisen. Prenos vektorjev z vetrom smo modelirali z uporabo linearizacije in diskretizacije. Model je na danem km^2 naslednji: verjetnost okužbe zdravega gostitelja P_{GZ} je enaka

$$P_{GZ} = 1 - (1 - P_{VG})^{PVO_G},$$

pri čemer je P_{VG} verjetnost prenosa bolezni z vektorja na gostitelja pri enem piku okuženega vektorja in kjer je število pikov okuženega vektorja na dan na gostitelja PVO_G enako

$$PVO_C = \frac{9,4}{10,4} \frac{VO}{C+D} \times NP \text{ in}$$

$$PVO_D = \frac{1}{10,4} \frac{VO}{C+D} \times NP,$$

pri čemer je VO okuženi vektor, gostitelji pa so govedo C in drobnica D. Izračun števila zdravih in okuženih gostiteljev je sledeč:

$$NGO_t = GZ_t \times P_{GZ},$$

$$GO_{t+1} = GO_t + NGO_t,$$

$$GZ_{t+1} = GZ_t - NGO_t,$$

pri čemer je NGO_t število na novo okuženih gostiteljev, GZ_t staro število zdravih gostiteljev, GO_{t+1} novo število okuženih gostiteljev, GO_t staro število okuženih gostiteljev in GZ_{t+1} novo število zdravih gostiteljev.

Podobno smo zaradi prenosa z okuženih gostiteljev na zdrave vektorje spremenili število zdravih in okuženih vektorjev. Nato smo število obeh skupin vektorjev spremenili ustrezno glede na stopnjo natalitete:

$$VZ_{t+1} = VZ_t \times R_V,$$

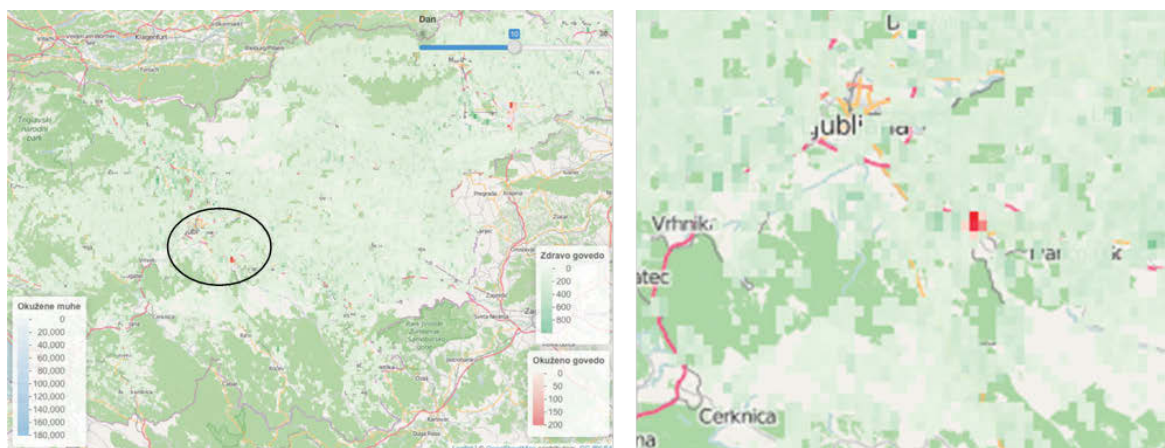
$$VO_{t+1} = VO_t \times R_V,$$

pri čemer je VZ_{t+1} novo število zdravih vektorjev, VZ_t staro število zdravih vektorjev, R_V stopnja natalitete, VO_{t+1} novo število okuženih vektorjev in VO_t staro število okuženih vektorjev.

Nazadnje smo populacijo vektorjev glede na velikost in smer vetra razporedili po sosednjih poljih, pri čemer smo vse vektorje, ki jih je veter zanesel na neustrezna območja, izničili.

Število korakov simulacije je bilo odvisno od opazovanega časa okužbe in hitrosti vetra. Višja hitrost vetra je namreč zahtevala večjo časovno natančnost, saj smo morali paziti, da je na vsakem koraku veter vektorje zanesel kvečjemu na sosednja polja mreže.

Ob zagonu programa se uporabnik lahko odloči za prikaz že poprej izračunanega modela ali izračun novega. Pri izračunu novega prek grafičnega uporabniškega vmesnika najprej nastavi vrednosti parametrov (opazovalni čas okužbe, lokacije okužbe in število začetnih okuženih živali, verjetnosti prenosa bolezni, število in nataliteta vektorjev in drugih). Po vnesenih parametrih uporabnik zažene izračun. Med izračunom uporabnik sproti vidi napredek simulacije, saj ta zaradi natančnosti lahko traja tudi več minut. Rezultati poprej ali na novo izračunanega modela se prikažejo na zemljevidu Slovenije (Slika 1). Uporabnik lahko prek grafičnega vmesnika izbira dan prikaza in podatke, ki jih želi videti (na primer število okuženih vektorjev, število okuženega goveda) Ker so podatki vnaprej izračunani, so spremembe prikaza takojšnje.



Slika 1: Primer prikaza vmesnega rezultata modeliranja širjenja BMJ na področju Slovenije; levo – prikaz na zaslonu, desno – povečava izbranega področja.

Razprava

Namen projekta je bil pripraviti prikaz računalniške simulacije širjenja BMJ kot primer uporabe matematičnega modeliranja za ocenjevanje tveganja širjenja kužnih bolezni pri živalih. Končni uporabnik lahko preko vmesnika s pripravljeno simulacijo preigra različne možne scenarije poteka bolezni glede na lokacijo izbruha, vremenske in druge razmere, oceni hitrost in smer širjenja in tako določi obseg potrebnih virov za obvladovanje izbruhov ter oceni posledice potencialnega izbruha bolezni. Pri interpretaciji rezultatov modela je potrebno upoštevati privzete predpostavke in vrednosti vseh nastavljivih parametrov.

Kljub dostopnemu znanju in raznovrstni metodologiji sta matematično modeliranje in veterinarska epidemiologija premalokrat uporabljeni pri načrtovanju in upravljanju zdravstvenega varstva živali. James (2005) izpostavlja, da so mnoge javne službe in zasebne prakse v veterini pomanjkljivo ozaveščene o potencialu epidemioloških in ekonomskih analiz ter jim pogosto pripisujejo bolj akademski pomen. Aplikacija matematičnega in epidemiološkega modeliranja omogoča pripravo celostnih analiz vplivov bolezni živali, ki se uporabljajo za podporo pri odločanju in pri optimizaciji zdravstvenih zavarovanj, nadzora ali izkoreninjanja bolezni (Thrusfield, 2007). Pri tem je pomembno razumeti, da precejšen del izgub nastane kot posledica človeških dejanj, kot je na primer prepoved premikov živali ali omejitve mednarodne trgovine (Rushton, 2009).

Del projekta je bil opravljen v okviru programa »Po kreativni poti do praktičnega znanja«, sofinanciranega s strani Javnega sklada RS za razvoj kadrov in štipendije.

Reference

Dohoo I, Medley G. Concepts of infectious disease epidemiology. In: Dohoo I, Martin W, Stryhn H. Veterinary epidemiologic research, 2nd Edition. Prince Edward Island, Canada: VER Inc, 2009: 716-25.

Hartemink NA. Vector borne diseases: the basic reproduction number R_0 and risk maps. Utrecht University, Faculty of Veterinary Medicine, 2009.

Thrusfield M. Veterinary Epidemiology, 3rd Edition. Edinburgh: Blackwell Science Ltd, 2007: 352-6.

Modelling of infectious diseases: The case of bluetongue disease in Slovenia

The mathematical modelling enables the explanation and prediction of disease occurrence and quantitative risk assessment for the introduction and spread of a disease in a specific area based on existing information. In addition, the models can be used for assessment of possible consequences of the alternative control strategies. Due to the market liberalization and economic trends the justification of preventive and control measures is becoming increasingly important. This paper presents an example of the development of a mathematical model for the spread of bluetongue disease in Slovenia. The developed model is based on the Susceptible-Infectious-Recovered (SIR) model which was extended with the parameters that allow for modelling of the effects of vector midges of the genus *Culicoides* spp. and environmental impacts. The end user can modify settings in the interface to simulate different possible scenarios of the spread depending on the outbreak location, weather and other conditions, estimate the direction and speed of the spread and thus determine the resources required to manage an outbreak and evaluate the impact of a potential outbreak. When interpreting the results of the model one should consider the underlying assumptions and the values of adjustable parameters. The presented model is the first of this type in Slovenia and could, in combination with economic assessments, provide useful additional information for animal health policy decision making.

Key words: mathematical and epidemiological modelling; SIR model; bluetongue disease