

Ronald Ross modellje a malária terjedésére

DÉNES ATTILA

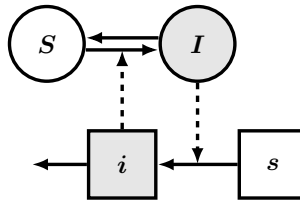
A biológia, azon belül is az élőlények egyedszámának, népességszámának tér- és időbeli változását vizsgáló populációdinamika a matematika legrégebbi alkalmazási területei közé tartozik: ha a Fibonacci-sorozatot – amely egy képzeletbeli nyúlcsalád növekedését írja le – szigorú értelemben nem is vehetjük biológiai alkalmazásnak, Edmond Halley 1693-ban született élettáblázatait már egyértelműen a matematika élettudományi felhasználásának tekinthetjük. Az angol csillagász Boroszló (Wrocław) városának születési és halálozási adatait vizsgálva alkotta meg táblázatát, mely megmutatja, hogy egy adott évben születettek közül hányan érnek meg egy bizonyos kort. A táblázatot életjáradékok árának kiszámítására is felhasználta. Nem sokkal később az első olyan matematikai munkák is megjelentek, amelyek járványos betegségekkel foglalkoznak: Daniel Bernoulli svájci matematikus a XVIII. század második felében annak a kockázatát vizsgálta, hogy egy adott embernek érdemes-e magát megfertőznie a himlő enyhébb lefolyású betegségét előidéző kórokozójával annak reményében, hogy a súlyosabb következményű járványt túléli.

Napjainkban az egyik legszélesebb körben használt módszert a fertőző betegségek terjedésének leírására differenciálegyenletes, ún. kompartment- vagy rekeszmodellek jelentik. Ez azt jelenti, hogy az adott járvány terjedésének idő- és térbeli leírásához differenciálegyenleteket használunk oly módon, hogy a népességet különböző osztályokra (kompartmentekre) bontjuk a betegség egyes állapotainak (pl. fogékony, lappangó, fertőző, felgyógyult stb.) megfelelően. A modellt leíró differenciálegyenlet-rendszerben szereplő ismeretlen függvények ezeknek az osztályoknak a méretét adják meg, az egyenletek jobb oldalán szereplő függvények pedig az egyes kompartmentek közti mozgást írják le: az osztályok között pl. megbetegedés, felgyógyulás, kezelés útján mozoghatnak az emberek.

Ronald Ross (1857–1932) az elsők között alkalmazott kompartmentmodellt egy járvány terjedésének vizsgálatára. Az Indiában katonaorvosként dolgozó Ross a maláriát kutatta. Ez a betegség, amelyet a szúnyogok által terjesztett, a *Plasmodium* nembe tartozó paraziták okoznak, főleg a trópusokon fordul elő, millió

feletti áldozatot követelve évente. Ross volt az, aki a parazitát megtalálta a maláriaszúnyogok nyálmirigyeiben, és sikerült madarakat mesterségesen megfertőznie maláriával a szúnyogcsípések által. Ezzel bebizonyította, hogy a malária a szúnyogok csípésével terjed, nem pedig – ahogy korábban gondolták – a fertőzött víz fogyasztásával. Ross eredményeiért 1902-ben orvosi Nobel-díjat kapott.

Bár Ross rávilágított a moszkító szerepére a malária terjedésében, sokan kételkedéssel fogadták azt az állítását, miszerint a malária kiirtásához elegendő a szúnyogok számát csökkenteni. A tudós ezért a matematikát hívta segítségül, hogy állításait alátámassza. Ross modelljében egy adott területen konstans népességet és állandó moszkítópopulációt feltételezett, jelöljük ezek létszámát N -nel, illetve n -nel. Ross az emberek és a moszkitók populációját is két részre osztotta: fogékonyakra és fertőzőekre, ezeket jelöljük S -sel és s -sel, illetve I -vel és i -vel (nagybetűvel az emberek, kisbetűvel a moszkitók osztályait). Az egyes osztályok közti mozgás, illetve a fertőzés lehetséges útjait az 1. ábrán szemléltetjük. Mivel az össznépességet mindkét esetben konstansnak tételeztük fel, a változók számát kettővel csökkenthetjük, hiszen a fogékonyak számát kifejezhetjük úgy, hogy az össznépességből kivonjuk a fertőzőek számát.



1. ábra. Ross modelljének folyamatábrája. Fehér szín jelöli az egészséges, szürke a fertőző kompartmenteket. Kör jelöli az emberek, négyzet a moszkitók osztályait. Folytonos nyíl mutatja az osztályok közti mozgás, szaggatott nyíl pedig a fertőzések lehetséges útjait

Ross két egyenletből álló differenciálegyenlet-rendszerében tehát a két ismeretlen függvény, $I(t)$ és $i(t)$ a maláriával fertőzött emberek, illetve moszkitók számát adja meg a t időpontban. Vezessük be a b jelölést a moszkitók csípési gyakoriságára; p , illetve $\bar{p}$ jelölje annak a valószínűségét, hogy egy szúnyogcsípés alkalmával a malária átkerül a szúnyogról az emberre, illetve az emberről a szúnyogra, attól függően, hogy melyikük fertőzött; a -val fogjuk jelölni az emberek felgyógyulási rátáját, m -mel pedig a moszkitók halálozási arányát.

Egy kis dt időintervallum alatt minden fertőzött szúnyog $b dt$ embert csíp meg, akiknek $(N - I)/N$ -ed része még nem fertőzött. A $\bar{p}$ átviteli valószínűséget figyelembe véve $b\bar{p}i(N - I)/N$ ember fertőződik meg. Ugyanekkora idő alatt a felgyógyuló emberek száma $aI dt$. Így a fertőzött emberek, illetve moszkitók számára a követ-

kező egyenletrendszert kapjuk:

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= b\bar{p}i \frac{N-I}{N} - aI, \\ \frac{di}{dt} &= bp(n-i) \frac{I}{N} - mi.\end{aligned}$$

Mivel a malária a fertőzött országokban állandóan jelen van, Ross csak az egyenletrendszer egyensúlyi helyzetait vizsgálta, azaz azokat a pontokat, ahol a két populáció, $I(t)$ és $i(t)$ egyaránt konstans az időben. Az ilyen pontoknak az felel meg, ha a két populáció változását megadó jobb oldali függvények mindegyike 0-val egyenlő. Az

$$\begin{aligned}0 &= b\bar{p}i \frac{N-I}{N} - aI, \\ 0 &= bp(n-i) \frac{I}{N} - mi\end{aligned}$$

algebrai egyenletrendszert megoldva könnyen látható, hogy van egy betegségmentes egyensúly, amelyben mindkét fertőzött változó értéke 0. Számunkra ennél érdekesebb az az egyensúlyi helyzet, amelynek mindkét koordinátája pozitív:

$$\begin{aligned}I &= N \frac{1 - amN/(b^2 p \bar{p} n)}{1 + aN/(b \bar{p} n)}, \\ i &= n \frac{1 - amN/(b^2 p \bar{p} n)}{1 + m/(bp)}.\end{aligned}$$

Ezt a két egyenletet az Ii szorzattal elosztva a

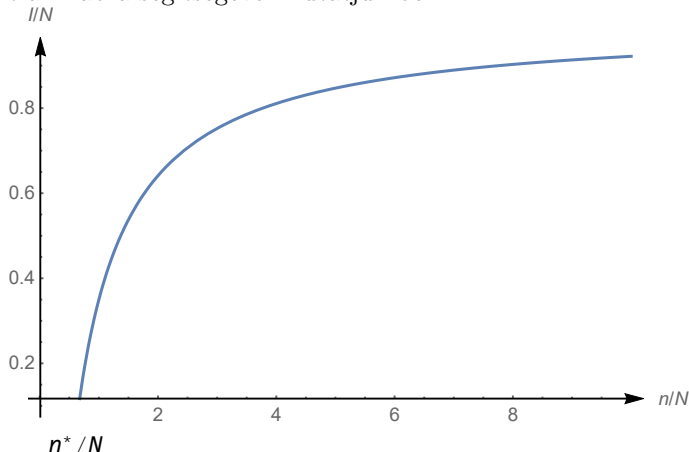
$$\begin{aligned}\frac{b\bar{p}}{I} - \frac{a}{i} &= \frac{b\bar{p}}{N}, \\ \frac{-m}{I} + \frac{bpn}{Ni} &= \frac{bp}{N}\end{aligned}$$

lineáris egyenletrendszerhez jutunk, melynek változói $1/I$ és $1/i$. Mivel most olyan egyensúlyi helyzetet keresünk, amelynek mindkét koordinátája pozitív, $I > 0$ -nak és $i > 0$ -nak kell teljesülnie. Az előbbi rendszerből könnyen észrevehetjük, hogy ez csak akkor teljesülhet, ha a moszkítóok száma egy kritikus érték felett van, pontosabban

$$n > n^* = \frac{amN}{b^2 p \bar{p}}.$$

Mindebből Ross azt a következtetést vont le, hogy elegendő elérni, hogy a szúnyogok száma ez alá a kritikus szám alá csökkenjen, hiszen ekkor nincs pozitív egyensúlyi helyzet, vagyis a malária eltűnik.

Elméletének alátámasztására Ross a valóságnak megfelelő paraméterekkel vizsgálta a modellt. Feltette, hogy a moszkítók mortalitása akkora, hogy tíz nap után csak egyharmaduk van életben, vagyis $m = (\log 3)/10/\text{nap}$, az emberek fele pedig három hónap után is fertőzött: $a = (\log 2)/90/\text{nap}$, b értékére pedig $\log(8/7)/\text{nap}$ becslést adta. Feltette továbbá, hogy a fertőzött moszkítók a megfertőződést követő első tíz napon általában még nem terjesztik a betegséget. Mivel a moszkítók harmada marad életben tíz napig, Ross feltette, hogy az összes fertőzött moszkítónak körülbelül egyharmada fertőző, azaz $p = 1/3$, valamint $\bar{p} = 1/4$. Ezeknek az adatoknak a felhasználásával Ross ki tudta számítani a fertőzött emberek arányát, I/N -t az n/N arány, azaz a moszkítók és az emberek arányának függvényeként. Eredményeit a 2. ábra segítségével mutatjuk be.



2. ábra. Az I/N arány az n/N arány függvényében

Az ábrát vizsgálva észrevehetjük, hogy a fertőzött emberek aránya már akkor is 50% fölött van, ha az n/N arány alig haladja meg a kritikus n^*/N arányt, viszont egyre kevésbé változik, ha az n/N arányt tovább növeljük. Ez megmagyarázza, hogy a moszkítók száma és a malária jelenléte közti összefüggést miért nem vették észre korábban. Ross azt is megfigyelte, hogy a kritikus n^*/N érték nagyon érzékeny a b paraméter változtatására, ez viszont nem befolyásolja jelentősen a görbe alakját.

A Ross által felfedezett n^* kritikus érték jelentésének megértéséhez tekintsünk egy fertőző embert, akit bevezetünk egy teljesen maláriamentes ember- és szúnyogpopulációba. Egy ilyen ember átlagosan $1/a$ ideig marad fertőző. Egységnyi idő alatt átlagosan $\frac{bn}{N}$ szúnyog csípi meg, vagyis összesen $\frac{bn}{aN}$ szúnyog csípi meg, amíg fertőző, ezt a fertőzés p valószínűségével szorozva kapjuk, hogy egy ilyen ember átlagosan $bpn/(aN)$ moszkítót fertőz meg fertőzősége teljes ideje alatt. E fertőzött moszkítók mindegyike átlagosan $1/m$ ideig él, $\frac{b}{m}$ embert csíp meg és $b\bar{p}/m$ embert

fertőz meg. Az első ember által megfertőzött moszkítókat által megfertőzött emberek száma összesen az előző két szám szorzata, vagyis

$$\mathcal{R}_0 = \frac{b^2 p \bar{p} n}{a m N}.$$

Ez az $\mathcal{R}_0$ szám az egy fertőző embertől származó másodlagos fertőzések száma. Az időben folytonosan zajló fertőzési folyamatra egymást követő generációkként is gondolhatunk. A malária akkor tud elterjedni egy populációban, ha $\mathcal{R}_0 > 1$, ez a feltétel pedig ekvivalens az $n > n^*$ feltétellel.

A reprodukciós számra adott képletből jól látható, hogyan csökkenthetjük annak értékét: a számlálóban szereplő paramétereket csökkentenünk, a nevezőben lévőket növelnünk kell. Tehát a reprodukciós szám csökkentésére megfelel, ha csökkentjük n -t és növeljük m -et, vagyis irtjuk a szúnyogokat, vagy pedig csökkentjük a csípések számát, ami szúnyogriasztók, megfelelő öltözet segítségével lehetséges. Gyógykezeléssel lerövidíthetjük a betegség időtartamát, vagyis növelhetjük az a paramétert.

Ross modelljét a későbbiekben számos kutató továbbfejlesztette. Macdonald 1957-ben egy új osztályt vezetett be a moszkítópopulációban: a látensek osztályát, ugyanis a betegséget okozó parazita kb. tíz napot tölt a moszkító szervezetében, és a moszkító fertőzőségének kialakulásához szükséges időtartamot Ross nem vette figyelembe. Anderson és May 1991-ben a modellt újabb osztállyal egészítették ki: az emberi populációban is bevezették a látens osztályt, ugyanis az emberben kb. 21 nap szükséges a betegség kialakulásához. Mind a Macdonald-, mind az Anderson–May-modell esetén a lappangási időszak figyelembe vétele csökkentette a fertőző osztályok hosszú távú prevalenciáját.

Számos egyéb tényezőt is figyelembe vehetünk, ha a modellt pontosítani, valószerűbbé tenni szeretnénk. A fogékonyság függhet a kortól és a nemtől, pl. Afrikában a legtöbb, malária okozta haláleset öt évnél fiatalabb gyerekeknél történik, míg az idősebb korosztály a betegségnek való folyamatos kitettség következményeként részben immunissá válik. Anderson és May korstrukturált modellt állítottak fel. Aaron és May az R_h osztály bevezetésével az immunis népességet modellezték. A gyógyszereknek ellenálló paraziták megjelenésével fontos megkülönböztetni a rezisztens, illetve nem rezisztens törzsekkel fertőzötteket. Miután a moszkító szaporodása függ a hőmérséklettől, csapadéktól, a környezeti tényezők figyelembe vétele is további lehetőség a modellek pontosítására.

Ross erősen szorgalmazta a matematika minél szélesebb körű alkalmazását a járványtanban, erről a következőket mondta:

Tulajdonképpen minden járványtani kérdést, amely egy betegség idő- vagy térbeli változását illeti, akárhány változót is tartalmazzon, matematikailag kell megközelíteni, amennyiben egyáltalán tudományosan kell megközelíteni. Kijelenteni, hogy

egy betegség bizonyos tényezőktől függ, önmagában még nem sok, amíg becslést nem tudunk adni arra, hogy az egyes tényezők milyen mértékben befolyásolják a végeredményt. És a matematikai módszer valójában nem más, mint a vizsgált problémával kapcsolatos körütekintő érvelés alkalmazása.

A tudós kívánsága valóra is vált, hiszen ma már talán nincs is olyan betegség, amelynek terjedésére ne született volna matematikai modell, lehetővé téve, hogy a matematika is segítse a járványok elleni küzdelmet.

Köszönetnyilvánítás



A cikk az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4 Kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

Irodalomjegyzék

- [1] N. Bacaër, A short history of mathematical population dynamics, Springer-Verlag London, Ltd., London, 2011.
- [2] S. Mandal, R. R. Sarkar, S. Sinha, Mathematical models of malaria – a review, *Malar. J.* **10**(2011), 202.
- [3] D. L. Smith , K. E. Battle, S. I. Hay, C. M. Barker, T. W. Scott, F. E. McKenzie, Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens, *PLOS Pathog.* **8**(2012), No. 4, e1002588.