

Panu Nummelin

Malarian leviämistä kuvaavat matemaattiset mallit

Tietotekniikan kandidaatintutkielma

4. helmikuuta 2019

Jyväskylän yliopisto

Informaatioteknologian tiedekunta

Tekijä: Panu Nummelin

Yhteystiedot: panu.p.p.nummelin@student.jyu.fi

Työn nimi: Malarian leviämistä kuvaavat matemaattiset mallit

Title in English: Mathematical models of malaria distribution

Työ: Kandidaatintutkielma

Sivumäärä: 23+0

Tiivistelmä: Tässä tutkimuksessa esitellään, miten erilaiset matemaattiset malarian leviämistä kuvaavat mallit toimivat erityisesti osastomalleihin keskittyen. Esiteltäviä malleja ovat perusmallit, joissa hyttysillä on pääpaino taudin leviämisen suhteen, ja niihin perustuvat kehittyneemmät mallit, joissa on huomioitu myös immuniteetti, lääkeresistanssi, muuttoliikkeet ja ympäristö. Esiteltyjen mallien pohjalta mahdollisiksi jatkokehityskohteiksi havaittiin useampien tekijöiden yhdistäminen yhteen malliin ja ilmastonmuutokseen liittyvät mallit.

Avainsanat: osastomalli, malaria, mallinnus

Abstract: In this study different mathematical malaria distribution models are outlined focusing especially on compartmental models. Outlined models include basic models, which rely mostly on mosquito traits, and advanced models, which also take into account immunity, drug resistance, immigration and environment. Based on the models in the study, including more factors into a single model and modelling climate change were found as possible aspects to focus on in future models.

Keywords: compartmental model, malaria, modelling

Taulukot

Taulukko 1. Perusmallit ja niiden parametrit.....	6
Taulukko 2. Ngwan ja Shun malli ja sen parametrit.....	8
Taulukko 3. Ducrotin ynnä muiden malli ja sen parametrit.....	10
Taulukko 4. Koellan ja Antian malli ja sen parametrit.	12
Taulukko 5. Torres-Sorandon ja Rodriguezin malli ja sen parametrit.....	14
Taulukko 6. Yangin malli ja sen parametrit.	15

Sisältö

1	JOHDANTO	1
2	OSASTOMALLIEN PERUSTEET	2
3	PERUSMALLIT	4
4	HIENOSTUNEEMMAT MALLIT	7
	4.1 Immunitetti	7
	4.2 Lääkeresistanssi	11
	4.3 Muuttoliikkeet	13
	4.4 Ympäristö.....	14
5	MUUT MALLIT	16
6	YHTEENVETO	17
	LÄHTEET.....	18

1 Johdanto

Malaria on Plasmodium-suvun loisten aiheuttama tauti, jota esiintyy erityisesti Afrikassa, Kaakkois-Aasiassa, Itäisen-Välimeren alueella, Amerikassa ja Länsi-Tyynenmeren alueella. Vuonna 2017 arviolta 219 miljoonaa ihmistä sairastui malariaan ja 435 000 menehtyi siihen. (WHO 2018, xii–xiii.) Malaria leviää Anopheles-suvun naarashyttysten pistosten välityksellä ihmisestä toiseen. Sen leviämiseen vaikuttavat monet eri tekijät, kuten loisen elinkaari, ympäristö, muuttoliikkeet ja lääkkeiden aiheuttama loisten vastustuskyvyn kehitys. (Mandal, Sarkar ja Sinha 2011, 1–2.) Erilaisia matemaattisia malleja voidaan käyttää malarian leviämisen approksimoimiseen ja näin saadun tiedon avulla suunnitella tehokkaampia vastatoimia sen hävittämiseksi.

Tässä tutkimuksessa perehdytään erilaisiin malarian leviämistä kuvaaviin matemaattisiin malleihin keskittyen erityisesti differentiaaliyhtälöitä käyttäviin osastomalleihin. Tutkimus toteutetaan pienimuotoisena kirjallisuuskatsauksena. Luvussa 2 käydään läpi, miten osastomallit yleisesti toimivat. Luvussa 3 esitellään perusmalleja, joissa pääpaino on hyttysten ominaisuuksissa, ja luvussa 4 kerrotaan perusmallien pohjalta jatkokehitetyistä malleista, joissa on huomioitu myös immuniteetti, lääkeresistanssi, muuttoliikkeet ja ympäristö. Luvussa 5 mainitaan muita mallinnustapoja ja lopuksi luvussa 6 on yhteenveto ja pohdiskelua tutkitun pohjalta.

2 Osastomallien perusteet

Malarian leviämisen mallinnukseen on käytetty erityisesti differentiaaliyhtälöihin perustuvia osastomalleja (Smith ym. 2018, 2). Osastomalleissa populaatio jaetaan osastoihin tai luokkiin taudin tilan suhteen (Roberts ja Heesterbeek 2003, 105). Luokista käytetään merkintöjä S , E , I ja R . Ensimmäinen luokka S (susceptible) pitää sisällään taudille alttiit yksilöt. Toiseen luokkaan E (exposed) kuuluvat taudille altistuneet, joiden tauti on kuitenkin vasta piilovaiheessa, jolloin se ei voi levitä eteenpäin. Kolmas luokka I (infectious) koostuu niistä tartunnan saaneista, joista tauti voi levitä alttiisiin yksilöihin (S). Neljännen luokan R (recovered) muodostavat parantuneet yksilöt, joille on myös kehittynyt väliaikainen immunitetti tautia vastaan. Differentiaaliyhtälöillä kuvataan, miten yksilöt liikkuvat luokasta toiseen ajan suhteen.

Tässä mainituilla luokilla on mahdollista muodostaa mallit SI , SIS , SEI , $SEIS$, SIR , $SIRS$, $SEIR$ ja $SEIRS$. Esimerkiksi $SEIRS$ -mallissa osa alttiista yksilöistä (S) altistuu taudille ja siirtyy alttiille yksilöille tarkoitettuun luokkaan E . Samalla osassa alttiita yksilöitä (E) tauti etenee vaiheeseen, jossa se voi levitä terveisiin yksilöihin, eli nämä yksilöt kuuluvatkin nyt infektoivien luokkaan (I). Tautia levittävät yksilöt (I) tartuttavat lisää alttiita yksilöitä (S), kunnes parantuvat ja kehittävät immunitetin tautia vastaan siirtyen immuunien luokkaan (R) tai siirtyvät suoraan takaisin alttiisiin (S). Immuunit yksilöt (R) ovat väliaikaisesti immuuneja taudille, mutta immunitetin päätyttyä ovat taas alttiita (S).

Käytettävä osastorakenne valitaan kulloinkin mallinnettavan taudin ominaispiirteiden mukaan sekä sen perusteella, mitä piirteitä taudista päätetään malliin sisällyttää. Malarian tapauksessa on otettava huomioon myös hyttyset, jotka saavat tartunnan imemällä sairastuneiden ihmisten verta ja sen mukana malarialoisia (Roberts ja Heesterbeek 2003, 109). Niille voidaan muodostaa oma osastorakenteensa tai niiden vaikutusta voidaan kuvata erillisellä parametrilla, joka kertoo taudin välittymisen tahdin. Hyttysille mahdollisia luokkia ovat kuitenkin vain S , E ja I , sillä lyhyen elinikänsä takia ne kuolevat ennen kuin ehtivät parantua (Mandal ym. 2011,

5). Valmiiden mallien todenmukaisuutta voidaan tutkia sovittamalla niihin kerättyä dataa ja katsomalla antavatko ne samanlaisia tuloksia kuin mitä on todellisuudessa havaittu.

3 Perusmallit

Tässä tutkimuksessa käsiteltävät osastomallit pohjautuvat kolmeen perusmalliin, joista ensimmäinen, Rossin malli (Taulukko 1), kuvaa ihmisiä osastorakenteella SIS ja hyttysiä rakenteella SI (Ross 1915, 546). Toinen, Macdonaldin (1957) malli (Taulukko 1), vastaa Rossin mallia, mutta siihen on lisätty altistuneiden luokka (E) hyttysille mallintamaan taudin kehityksen viivettä, jolloin mallin rakenteesta tulee siis SEI hyttysten osalta. Viimeisenä perusmallina on Andersonin ja Mayn (1991) malli (Taulukko 1), joka on jatkokehitetty Macdonaldin mallista lisäämällä siihen altistuneiden luokka (E) myös ihmisille, jolloin mallin rakenteeksi saadaan $SEIS$. (Mandal ym. 2011, 5–6.) Kaikissa kolmessa mallissa ihmispopulaation koko pysyy vakiona.

Malleille on mahdollista määrittää loisten lisääntymistä kuvaava peruslisääntymisluku R_0 (Mandal ym. 2011, 7; Roberts ja Heesterbeek 2003, 106). Tarkemmin sanottuna R_0 kertoo kuinka monta uutta malariainfektiota syntyy yhdestä malariainfektiosta muuten terveessä populaatiossa. Sen voi ajatella kuvaavan, kuinka nopeaa malarian leviäminen on. Jos malaria leviää populaatiossa, $R_0 > 1$ ja malariatapausten vähentyessä populaatiossa $R_0 < 1$. Kun $R_0 = 1$, pysyy malariatapausten määrä vakiona. Rossin mallin peruslisääntymisluku on

$$R_0 = \frac{ma^2bc}{r\mu_2}$$

(Mandal ym. 2011, 7). Tästä lisääntymisluvusta nähdään, että pistosten määrä (a) vaikuttaa kaikkein eniten R_0 :n suuruuteen, sillä se on korotettuna toiseen potenssiin. Tämä havainto antoi aikoinaan tukea ajatukselle keskittyä hyttysten hallintaan malarianvastaisissa toimissa (Mandal ym. 2011, 6).

Macdonaldin mallissa otettu kehitysaskel, eli malarialoisen hyttysessä viettämän noin 10 päivän mittaisen ajan huomioonottaminen, näkyy myös mallin lisääntymisluvussa

$$R_0 = \frac{ma^2bc}{r\mu_2} e^{-\mu_2\tau_m}$$

(Mandal ym. 2011, 7). Huomataan, että luvussa on nyt pienentävä tekijä $e^{-\mu_2\tau_m}$.

Vastaavasti Macdonaldin mallista kehitetyn Andersonin ja Mayn mallin, jossa otetaan huomioon malarialoisen noin 21 päivän mittainen piilovaihe ihmisissä, lisääntymisluvussa

$$R_0 = \frac{ma^2bc}{r\mu_2} e^{-\mu_2\tau_m} e^{-\mu_1\tau_h}$$

esiintyy uusi pienentävä termi $e^{-\mu_1\tau_h}$ (Mandal ym. 2011, 7). Eksponenttifunktioiden takia ei olekaan enää niin selvää, mikä muuttuja vaikuttaa eniten näiden mallien peruslisääntymislukuihin. Voidaankin osoittaa, että hyttysten kuolleisuudella (μ_2) on suurempi vaikutus kuin pistosten määrällä (a) R_0 :an näiden peruslisääntymislukujen tapauksessa. Nämä havainnot antavat tukea hyttysmyrkkujen ja hyttysmyrkytettyjen vuodeverkkojen käyttöön malarian vastaisina toimina, sillä näin toimimalla lisätään hyttysten kuolleisuutta (μ_2), vähennetään pistoksia (a) ja pienennetään naarashyttysten määrän suhdetta ihmisten määrään (m). (Mandal ym. 2011, 8.)

Taulukko 1. Perusmallit ja niiden parametrit.
Alatunniste h viittaa ihmisiin ja m hyttysiin.

Mallit	Parametrit
Ross	a: pistosten määrä
$\frac{dI_h}{dt} = abmI_m(1 - I_h) - rI_h$	b: ihmisessä infektion aiheuttavien pistosten osuus
$\frac{dI_m}{dt} = acmI_h(1 - I_m) - \mu_2 I_m$	c: hyttysessä infektion aiheuttavien pistosten osuus
Macdonald	m: naarashyttysten määrä suhteessa ihmisten määrään
$\frac{dI_h}{dt} = abmI_m(1 - I_h) - rI_h$	r: ihmisten parantumistahti
$\frac{dE_m}{dt} = acI_h(1 - E_m - I_m)$	μ_1 : ihmisten kuolleisuus yksilöä kohden
$- acI_h(t - \tau_m)[1 - E_m(t - \tau_m) - I_m(t - \tau_m)]e^{-\mu_2 \tau_m}$	
$- \mu_2 E_m$	
$\frac{dI_m}{dt} = acI_h(t - \tau_m)[1 - E_m(t - \tau_m) - I_m(t - \tau_m)]e^{-\mu_2 \tau_m}$	μ_2 : hyttysten kuolleisuus yksilöä kohden
$- \mu_2 I_m$	
Anderson ja May	τ_m : taudin piilovaihe hyttysille
$\frac{dE_h}{dt} = abmI_m(1 - E_h - I_h)$	τ_h : taudin piilovaihe ihmisille
$- abmI_m(t - \tau_h)[1 - E_h(t - \tau_h)$	
$- I_h(t - \tau_h)]e^{-(r+\mu_1)\tau_h} - rE_h - \mu_1 E_h$	
$\frac{dI_h}{dt} = abmI_m(t - \tau_h)[1 - E_h(t - \tau_h)$	
$- I_h(t - \tau_h)]e^{-(r+\mu_1)\tau_h} - rI_h - \mu_1 I_h$	
$\frac{dE_m}{dt} = acI_h(1 - E_m - I_m)$	
$- acI_h(t - \tau_m)[1 - E_m(t - \tau_m) - I_m(t - \tau_m)]e^{-\mu_2 \tau_m}$	
$- \mu_2 E_m$	
$\frac{dI_m}{dt} = acI_h(t - \tau_m)[1 - E_m(t - \tau_m) - I_m(t - \tau_m)]e^{-\mu_2 \tau_m}$	
$- \mu_2 I_m$	

4 Hienostuneemmat mallit

Perusmalleissa malarian leviäminen riippuu paljolti hyttysten ominaisuuksista, eikä niissä oteta huomioon monia muita vaikuttavia tekijöitä, kuten immuniteetti, resistanssi lääkkeitä vastaan, ympäristö ja muuttoliikkeet. Näiden tekijöiden vaikutusten selvittämiseksi on perusmallien pohjalta kehitetty useita kehittyneempiä malleja. Seuraavaksi esitellään muutamia tällaisia malleja, joissa on otettu huomioon yksi tai useampi aiemmin mainituista tekijöistä.

4.1 Immunitetti

Malerialle altistuessa keho hiljalleen kehittää immuniteettia sitä vastaan. Kun immuniteetin on saavuttanut, se pysyy yllä, mikäli toistuvasti altistuu uusille infektoiville pistoksille. Vaikka immuniteetin menettäisi, se kehitty nopeasti entiselleen uuden infektion sattuessa. Immunitetti ei kuitenkaan täysin estä malarialoisten oleskelua kehossa, joten immuunit yksilöt voivat yhä levittää tautia muihin. Taudin leviäminen immuuneista yksilöistä hyttysiin on kuitenkin merkittävästi epätoennäköisempää kuin immuniteetin omaamattomista yksilöistä, sillä immuunien yksilöiden kehoissa on vähemmän malarialoisia. Koska immuniteetin kehittyminen vaatii aikaa, erityisesti alle 5 vuotiaat lapset ovat alttiita malariainfektiolle. (Ducrot ym. 2009, 575-576)

Ngwan ja Shun kehittämässä *SEIRS*-mallissa (Taulukko 2) on perusmalleista poiketen otettu huomioon immuunit yksilöt (R_h) ja vaihteleva populaatiokoko (Ngwa ja Shu 2000, 749). Mallissa infektoivat yksilöt (I_h) siirtyvät suoraan alttiisiin parannuttuaan (S_h) tai saavat väliaikaisen immuniteetin ja siirtyvät parantuneiden luokkaan R_h . Sekä infektoivat (I_h) että immuunit (R_h) yksilöt voivat levittää tautia. Hyttysen mallinnettu *SEI*-rakenteella. Populaation koon vaihtelu on toteutettu lisäämällä ihmisille ja hyttysille syntyvyys (g_h, g_m) ja kuolleisuus ($\mu'_1, \mu_1, \mu_d, \mu'_2, \mu_2$). Mallin perusteella äkillisellä hyttysten määrän vähentämisellä ei ole merkittävää vaikutusta malarian levinneisyydelle, jos malarian leviäminen on nopeaa kyseisellä alueella ja hyttys-

ten netto syntyvyys on positiivista. Parhaimmillaan levinneisyys hieman vähentyy äkillisen laskun seurauksena, mutta hyttyspopulaation palauduttua entisiin mittoihinsa myös malarian levinneisyys palaa aiempiin lukemiinsa. (Ngwa ja Shu 2000, 749.)

Taulukko 2. Ngwan ja Shun malli ja sen parametrit.

Malli	Parametrit
$\frac{dS_h}{dt} = g_h N_h + \gamma R_h + r I_h$ $- (\mu'_1 + \mu_1 N_h) S_h - (\frac{C_{mh} a I_m}{N_h}) S_h$	g_h/g_m : ihmisten/hyttysten syntyvyys
$\frac{dE_h}{dt} = (\frac{C_{mh} a I_m}{N_h}) S_h - (v_h + \mu'_1 + \mu_1 N_h) E_h$	γ : immuniteetin heikentymistahti
$\frac{dI_h}{dt} = v_h E_h - (r + q + \mu_d + \mu'_1 + \mu u_1 N_h) I_h$	v_h/v_m : siirtymistahti altistuneista infektoiviin ihmisille/hyttysille
$\frac{dR_h}{dt} = q I_h - (\gamma + \mu'_1 + \mu_1 N_h) R_h$	μ'_1/μ_1 : populaation tiheydestä riippuva/riippumaton ihmisten kuolleisuus
$\frac{dS_m}{dt} = g_m N_m - (\mu'_2 + \mu_2 N_m) S_m$ $- (\frac{C_{hm} a I_h}{N_h}) S_m - (\frac{C'_{hm} a R_h}{N_h}) S_m$	μ'_2/μ_2 : populaation tiheydestä riippuva/riippumaton hyttysten kuolleisuus
$\frac{dE_m}{dt} = (\frac{C_{hm} a I_h}{N_h}) S_m + (\frac{C'_{hm} a R_h}{N_h}) S_m$ $- (v_m + \mu'_2 + \mu_2 N_m) E_m$	q : immuniteetin kehittymistahti
$\frac{dI_m}{dt} = v_m E_m - (\mu'_2 + \mu_2 N_m) I_m$	C_{mh} : hyttysten infektoivuus C_{hm} : ihmisten infektoivuus C'_{hm} : immuunien ihmisten infektoivuus a : pistosten määrä r : ihmisten parantumistahti infketoivista (I_h) alttiisiin (S_h)
	N_h/N_m : ihmisten/hyttysten kokonaismäärä

Ducrotin, Siriman, Somén ja Zongon kehittämässä mallissa (Taulukko 3) on jatkettu Ngwan ja Shun mallin pohjalta ja otettu lisäksi huomioon, että yksilöt, joilla on aiemmin ollut immuniteetti, voivat saada sen helpommin takaisin (Ducrot ym. 2009, 576–578). Tämän mallintamiseksi on ihmiset jaettu ei immuniteettia omaaviin ja

osittain immuuneihin, niin että molemmilla ryhmillä on omat luokkansa alttiille (S), altistuneille (E) ja infektoiville (I). Ngwan ja Shun mallin tapaan populaatioiden koko voi vaihdella, mutta tällä kertaa ihmispopulaatio voi kasvaa myös muuttoliikkeen (Λ_h) seurauksena. Syntyessään yksilöt eivät omaa entuudestaan immuniteettia, joten he kuuluvat immuunittomiin ja siirtyvät Ngwan ja Shun mallin tapaan omien luokkiensa läpi (S_{he} , E_{he} ja I_{he}). Jos immuuniton kuitenkin saa immuniteetin, sen menettämisen jälkeen hän ei palaakaan immuunittomiin alttiisiin (S_{he}), vaan siirtyy osittain immuunien alttiisiin (S_{ha}) ja jatkaa kiertokulkua osittain immuunien luokissa (S_{ha} , E_{ha} ja I_{ha}), eikä voi enää palata immuunittomien luokkiin. Muuttoliikkeen seurauksena saapuvat yksilöt päätyvät immuunittomiin todennäköisyydellä p ja osittain immuuneihin todennäköisyydellä $(1 - p)$. Tämän mallin perusteella alueilla, joilla malarian leviäminen on hidasta, riittää vastatoimet kohdistaa vain toiseen immuuniryhmistä taudin hävittämiseksi (Ducrot ym. 2009, 591). Alueilla, joissa leviäminen on nopeaa, tulisi kuitenkin keskittyä ei immuniteettia omaaviin. Kaikissa tapauksissa myös hyttyskontaktin vähentäminen on toimiva vaihtoehto. (Ducrot ym. 2009, 591–592.)

Taulukko 3. Ducrotin ynnä muiden malli ja sen parametrit.

Malli	Parametrit
$\frac{dS_{he}}{dt} = p\Lambda_h + g_h N_h + \rho I_{he}$ $- (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h) S_{he} - k_{he} S_{he}$	g_h/g_m : ihmisten/hyttysten syntyvyys
$\frac{dS_{ha}}{dt} = (1-p)\Lambda_h + \beta R_h - (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h) S_{ha}$ $- k_{ha} S_{ha}$	$v_{he}/v_{ha}/v_m$: siirtymistahti altistuneista infektoiviin immuunittomille/osittain immuuneille/hyttysille
$\frac{dE_{he}}{dt} = k_{he} S_{he} - (v_{he} + (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h)) E_{he}$	α_{he}/α_{ha} : tahti, jolla immuunittomat/osittain immuunit infektoivat yksilöt siirtyvät immuuniluokkaan (R_h)
$\frac{dE_{ha}}{dt} = k_{ha} S_{ha} - (v_{ha} + (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h)) E_{ha}$	ρ : tahti, jolla immuunittomat infektoivat yksilöt siirtyvät immuunittomiin alttiisiin (S_{he})
$\frac{dI_{he}}{dt} = v_{he} E_{he}$ $- (\alpha_{he} + \gamma + \rho + (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h)) I_{he}$	β : tahti, jolla immuunit (R_h) siirtyvät osittain immuuneihin alttiisiin (S_{ha})
$\frac{dI_{ha}}{dt} = v_{ha} E_{ha} - (\alpha_a + (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h)) I_{ha}$	μ_{h1}/μ_{h2} : populaation tiheydestä riippuva/riippumaton ihmisten kuolleisuus
$\frac{dR_{ha}}{dt} = \alpha_{he} I_{he} + \alpha_{ha} I_{ha}$ $- (\beta + (\mu_{h1} + \mu_{h2} N_h)) R_h$	μ_{m1}/μ_{m2} : populaation tiheydestä riippuva/riippumaton hyttysten kuolleisuus a : pistosten määrä
$\frac{dS_m}{dt} = g_m N_m - (\mu_{m1} + \mu_{m2} N_m) S_m - k_m S_m$	Λ_h : alueelle muuttavien ihmisten määrä
$\frac{dE_m}{dt} = k_m S_m - (v_m + (\mu_{m1} + \mu_{m2} N_m)) E_m$	γ : malarian aiheuttama ihmisten kuolleisuus
$\frac{dI_m}{dt} = v_m E_m - (\mu_{m1} + \mu_{m2} N_m) I_m$	
$k_{ha} = c_{ma} a \frac{I_m}{N_h}$	c_{me}/c_{ma} : infektion immuunittomille/osittain immuuneille aiheuttava osuus pistoksista
$k_{he} = c_{me} a \frac{I_m}{N_h}$	
$k_m = c_{am} a \frac{I_{ha}}{N_h} + c_{em} a \frac{I_{he}}{N_h} + c'_{am} a \frac{R_h}{N_h}$	$c_{em}/c_{am}/c'_{am}$: infektion hyttysessä aiheuttava osuus pistoksista pistettäessä immuunitonta/osittain immuunia/immuunia

4.2 Lääkeresistanssi

Malarian torjumiseen on käytetty useita eri lääkkeitä, mutta osa malarialoisista on kehittynyt vastustamaan niitä, mikä merkittävästi vaikeuttaa malarian hävittämistä. Uskotaan, että minkä tahansa malarialääkkeen laajamittainen käyttö tulee johtamaan vastustuskykyisten malarialoisten kehittymiseen. (Koella ja Antia 2003, 1.) Lääkevastustuskyvyn leviämisen tutkimiseksi kehitetty Koellan ja Antian malli (Taulukko 4) käyttää *SIRS*-rakennetta, mutta tällä kertaa infektoivien ihmisten luokka on jaettu infektoivien malarialoisten perusteella herkkiin hoitamattomiin (I_{hsu}), herkkiin hoidettuihin (I_{hst}) ja vastustuskykyisiin (I_{hr}) (Koella ja Antia 2003, 2–4). Tällä jaolla kuvataan lääkkeelle vastustuskykyisten ja vastustuskyvyttömien malarialoisten jakautumista ihmispopulaatiossa. Hyttysten vaikutusta kuvataan parametreilla h_s herkkien loisten osalta ja h_r vastustuskykyisten osalta.

Koellan ja Antian mallin perusteella hoidettavien osuudelle on olemassa raja

$$f_c = \frac{1 - \frac{1}{\Gamma}}{1 - \frac{r_{su}}{r_{st}}},$$

jonka ylittäminen johtaa lopulta lääkevastustuskyvyn leviämiseen kaikkiin malarialoisiin. Jos pysytään rajan alapuolella, vastustuskyky ei voi levitä. (Koella ja Antia 2003, 4.) Rajaan vaikuttaa vastustuskyvyn hinta Γ , eli kuinka paljon vastustuskyvyn kehittyminen heikentää loisten kuntoa suhteessa vastustuskyvyttömiin loisiin, ja hoidon tehokkuus, eli hoitamattomien parantumistahdin (r_{su}) suhde hoidettujen parantumistahtiin (r_{st}).

Taulukko 4. Koellan ja Antian malli ja sen parametrit.

Malli	Parametrit
$\frac{dS_h}{dt} = g_h - \mu_1 S_h - (h_s + h_r)S_h + \gamma R_h$	g_h : ihmisten syntyvyys
$\frac{dI_{hst}}{dt} = f h_s S_h - (r_{st} + \mu_1)I_{hst}$	μ_1 : ihmisten luonnollinen kuolleisuus
$\frac{dI_{hsu}}{dt} = (1 - f) h_s S_h - (r_{su} + \mu_1)I_{hsu}$	r_{st} : parantumistahti hoidetuille
$\frac{dI_{hr}}{dt} = h_r S_h - (r_r + \mu_1)I_{hr}$	r_{st} : parantumistahti hoitamattomille
$\frac{dR_h}{dt} = r_{st} I_{hst} + r_{su} I_{hsu} + r_r I_{hr} - (\gamma + \mu_1)R_h$	r_r : parantumistahti resistenttien loisten sairastuttmaille ihmisille
	γ : immuniteetin heikentymistahti
$h_s = m b_s a^2 e^{-\mu_2 \tau_m} \frac{I_{hst} + I_{hsu}}{\mu_2 + a[b_s(I_{hst} + I_{hsu}) + b_r I_{hr}]}$	f : hoidettavien osuus
$h_r = m b_r a^2 e^{-\mu_2 \tau_m} \frac{I_{hr}}{\mu_2 + a[b_s(I_{hst} + I_{hsu}) + b_r I_{hr}]}$	b_s : herkkien loisten infektion aiheuttava osuus pistoksista
	b_r : vastustuskykyisten loisten infektion aiheuttava osuus pistoksista
	a : pistosten määrä
	m : naarashyttysten määrä suhteessa ihmisten määrään
	μ_2 : hyttysten kuolleisuus
	τ_m : hyttysten piilovaiheen vaikutus

4.3 Muuttoliikkeet

Ihmiset eivät aina pysy samalla alueella koko ikäänsä, vaan muuttaminen ja vierailu toisilla alueilla ovat yleisiä tapahtumia. Malleissa olisikin tärkeää otta huomioon malariaa kantavien yksilöiden mahdollinen siirtyminen muuten malariavapaille alueilla tai allttiden yksilöiden siirtyminen alueille, joissa malariaa esiintyy. Yksi tapa toteuttaa muuttoliikkeet nähdään Chitnisin, Cushingin ja Hymanin mallissa, joka on toteutukseltaan vastaava kuin aiemmin mainittu Ngwan ja Shun malli, mutta uutena lisäyksenä ihmispopulaation koko kasvaa nyt myös muuton suhteen samaan tapaan kuin syntyvyyden suhteen, eli kiinteällä tahdilla (Chitnis, Cushing ja Hyman 2006, 25-26). Muuttoliike on toteutettu samankaltaisesti myös aiemmin esitellyssä Ducrotin ynnä muiden mallissa.

Edellä esitetty tapa antaa hyvin yksinkertaisen näkemyksen todellisuudesta ja onkin tärkeää tutkia muuttoliikkeiden vaikutusta myös yksityiskohtaisemmin. Torres-Sorando ja Rodríguez lähestyvät asiaa lisäämällä Rossin malliin aluejaon (Taulukko 5), jossa jokaisella alueella on oma määränsä tartunnan saaneita ihmisiä (I_{hi}) (Torres-Sorando ja Rodríguez 1997, 232–233). Hyttysset ovat jakautuneet tasaisesti eri alueille ja vain ihmiset voivat liikkua alueiden välillä. Mallista on erikseen muutto ja vierailu versiot. Muutto versiossa osa ihmisistä (e_{ij}) siirtyy pysyvästi alueelta i alueelle j ja vierailu versiossa pysymisen sijaan he palaavat ajan T_{ij} kuluttua takaisin alkuperäiselle alueelleen. Muuttomallin perusteella aluejako ei vaikuta malarian leviämisen tasapainotilaan, joka tarkoittaa tilaa, jossa malaria ei enää leviä suurempaan osuuteen populaatiosta, mutta mitä intensiivisempää muutto on sitä nopeammin tasapainotila saavutetaan. Vierailumallissa aluejako nostaa malarian levinneisyyden tasapainotilaa ja muuttomallin tapaan intensiivisempi vierailu johtaa nopeammin tasapainotilaan. (Torres-Sorando ja Rodríguez 1997, 235–236.)

Taulukko 5. Torres-Sorandon ja Rodriguezin malli ja sen parametrit.

Mallit	Parametrit
Muutto	M : hyttysten kokonaismäärä
$\frac{dn_i}{dt} = \sum_{j \neq 1}^A e_{ji} n_j - \sum_{j \neq 1}^A e_{ij} n_i$	A : alueitten määrä
$\frac{dI_{hi}}{dt} = abmI_{mi}(n_i - I_{hi}) - rI_{hi}$ $+ \sum_{j \neq 1}^A e_{ji} I_{hj} - \sum_{j \neq 1}^A e_{ij} I_{hi}$	e_{ij} : muutostahti alueelta i alueelle j
$\frac{dI_{mi}}{dt} = acI_{hi}(\frac{M}{A} - I_{mi}) - \mu_2 I_{mi}$	T_{ij} : vierailun kesto
Vierailu	Loput parametrit samoja kuin Taulukossa 1.
$\frac{dI_{hi}}{dt} = abmI_{mi}(n_i - I_{hi}) - rI_{hi}$ $+ \sum_{j \neq 1}^A abmT_{ij}(n_i - I_{hi})I_{mj}$	
$\frac{dI_{mi}}{dt} = ac(I_{hi} + \sum_{j \neq 1}^A I_{hj}T_{ji})(\frac{M}{A} - I_{mi}) - \mu_2 I_{mi}$	

4.4 Ympäristö

Korkeamman lämpötilan tiedetään nopeuttavan hyttysten ja malarialoisten lisääntymistä, joten ilman lämpötilalla saattaa olla merkittävä vaikutus malarian leviämiseen (Mandal ym. 2011, 13). Tämän tutkimiseksi Yangin kehittämässä mallissa (Taulukko 6) lämpötila huomioidaan munien pilaantumisnopeuden (μ_e), ajan (σ_1^{-1}), jossa hyttynen kehittyy munasta aikuiseksi, ja malarialoisen piilovaiheen pituuden hyttysissä avulla (σ_2^{-1}) (Yang 2000, 225–226). Yangin mallissa on myös aiemmista esitellyistä malleista poiketen jaettu immuuniluokka luokiksi immuunit (R_{h1}), osittain immuunit (R_{h2}) ja immuunittomat immunologisella muistilla (R_{h3}). Kaikki infektoivat yksilöt siirtyvät immuunien luokkaan (R_{h1}) prannuttuaan, mistä he siirtyvät immuniteetin heikentyessä osittain immuuneihin (R_{h2}) ja edelleen immuunitomiin immunologisella muistilla (R_{h3}). Osa immunologisen muistin omaavista yksilöistä (R_{h3}) palaa alttiisiin (S_h) ja osa saa uudelleen infektion ja siirtyy uudelleeninfektoituneille tarkoitettuun piilovaiheluokkaan (E_{h2}). Luokkarien S_h ja E_{h1} , R_{h1} ja R_{h2} ja R_{h3} ja E_{h2} välillä osa yksilöistä siirtyy myös toiseen suuntaan luonnollisen resistanssin (θ) tai uudelleeninfektoitumisen (hI_m) seurauksena.

Yangin mallilla tehtyjen simulaatioiden persuteella jo 1,5 celsiuksen nousu lämpöti-

lassa lisää merkittävästi malarian levinneisyyttä populaatiossa. Vaikutus on huomattavinta hyvät ekonomiset ja sosiaaliset olot omaavilla alueilla, joilla esiintyy myös alhaisempia lämpötiloja. (Yang ja Ferreira 2000, 219–220.) Lämpötila ei ole kuitenkaan ainut ympäristötekijä, jolla voi olla vaikutus malarian leviämiseen. Muita huomionarvoisia seikkoja ovat esimerkiksi kosteus ja tuulet, joita käsitteleviä malleja ei kuitenkaan esitellä tässä tutkimuksessa.

Taulukko 6. Yangin malli ja sen parametrit.

Malli	Parametrit
$\frac{dS_h}{dt} = g_h + (\theta + \mu_d)E_{h1} + \gamma R_{h3} - (hI_m + \mu_1)S_h$	g_h : ihmisten syntyvyys
$\frac{dE_{h1}}{dt} = hI_m S_h - (\theta + \nu_h + \mu_1 + \mu_d)E_{h1}$	μ_1 : ihmisten luonnollinen kuolleisuus
$\frac{dI_h}{dt} = \nu_h E_{h1} - (q + \mu_1)I_h$	μ_d : malariasta johtuva ihmisten kuolleisuus
$\frac{dR_{h1}}{dt} = qI_h + hI_m R_{h2} + \nu_h E_{h2} - (\pi_1 + \mu_1)R_{h1}$	θ : luonnollinen resistanssi malariaa vastaan
$\frac{dR_{h2}}{dt} = \pi_1 R_{h1} - (hI_m + \pi_2 + \mu_1)R_{h2}$	h : malarian välittymisen voimakkuus
$\frac{dR_{h3}}{dt} = \pi_2 R_{h2} + \theta E_{h2} - (hI_m + \gamma + \mu_1)R_{h3}$	π_1 : suojaavan immunitetin heikentymistahti
$\frac{dE_{h2}}{dt} = hI_m R_{h3} - (\theta + \nu_h + \mu_1)E_{h2}$	π_2 : osittaisen immunitetin heikentymistahti
$\frac{dS_m}{dt} = \Phi \frac{\sigma_1}{\sigma_1 + \mu_e} - (f' I_h + \mu_2 + \mu')S_m$	γ : immunologisen muistin heikentymistahti
$\frac{dE_m}{dt} = f' I_h S_m - (\sigma_2 + \mu_2 + \mu')E_m$	ν_h : gametosyyttien (malarialoisen kehityksen yksi vaihe, joka hyttyses joutuessaan aiheuttaa infektion) tuotantotahti
$\frac{dI_m}{dt} = \sigma E_m - (\mu_2 + \mu')I_m$	q : immunitetin kehittymistahti
	Φ : munimistahti
	σ_1^{-1} : munasta aikuiseksi kehittymiseen kuluva aika
	σ_2^{-1} : piilovaiheen pituus hyttysessä
	μ_e : munien pilaantumistahti
	μ_2 : hyttysten luonnollinen kuolleisuus
	μ' : hyttysille aiheutettu kuolleisuus
	f' : tahti, jolla alttiista hyttysistä tulee altistuneita

5 Muut mallit

Rossin mallista lähteneiden osastomallien käyttö on ollut suosittu tapa malarian leviämisen kuvaamiseen, mutta muitakin tapoja on olemassa. Agenttipohjaiset mallit ovat yksi mahdollinen vaihtoehto. Osastomalleissa yksilöt ajatellaan luokissaan samanlaisiksi ja luokasta toiseen siirtyy joka aika-askeleella mallin rakenteen ja käytettyjen parametrien arvojen määräämää määrää yksilöitä. Agenttipohjaiset mallit ovat tästä poiketen yksilökeskeisempiä, eli ne mallintavat yksilöiden yksittäisiä toimia, ja stokastisia, eli satunnaisuutta sisältäviä (Smith ym. 2018, 2). Tällaisia malleja voidaan toteuttaa esimerkiksi käyttämällä osastomallien tapaista rakennetta ja antamalla todennäköisyyksien määrätä siirtyykö yksilö luokasta toiseen kullakin aika-askeleella tai simuloimalla yksilöiden toimia seuraten vuokaaviona esitettyä reittiä (Smith ym. 2018, 5).

Tilastotieteessä yleisesti käytettyjä metodeja, kuten regressiomallinnus ja Bayes-mallinnus, voidaan käyttää malarian leviämisen tutkimiseen. Yksinkertaistettuna regressiomallinnuksessa tutkitaan yhden tai useamman selittävän muuttujan vaikutusta vastemuuttujaan ja Bayes-mallinnuksessa priorijakaumaa ja kerättyä dataa käyttäen lasketaan tutkittavalle muuttujalle posteriorijakauma, josta voidaan tehdä havainnot tutkittavaan muuttujaan liittyen. Näissä mallinnustavoissa data on merkittävässä roolissa, eikä niissä puututa systeemin, joka tässä tapauksessa on malarian leviämien, sisäisen toiminnan mallinnukseen toisin kuin osastomalleissa.

6 Yhteenveto

Tässä tutkimuksessa on perehdytty malarian leviämistä kuvaaviin matemaattisiin malleihin keskittyen erityisesti differentiaaliyhtälöitä käyttäviin osastomalleihin, joissa tarkastellaan populaation jakautumista eri luokkiin. Rossin alkuperäinen malli ja siitä jatkokehitetyt Macdonaldin ja Andersonin ja Mayn mallit muodostavat pohjan muille malarian leviämistä kuvaaville osastomalleille. Näissä perusmalleissa malarian leviäminen on vahvasti riippuvaista hyttysten ominaisuuksista. Malarian leviämiseen vaikuttaa kuitenkin monia muitakin tekijöitä kuten immunitetti, lääkeresistanssi, ympäristö ja muuttoliikkeet. Immunitetti on huomioitu Ngwan ja Shun, Ducrotin ynnä muiden, Antian ja Koellan ja Yangin malleissa. Lääkeresistanssin leviämistä tutkittiin Antian ja Koellan mallissa, muuttoliikkeiden vaikutusta tutkittiin Torres-Sorandon ja Rodríguezin mallissa ja lämpötilan vaikutusta selvitettiin Yangin mallissa. Näiden uusien seikkojen huomioimiseksi malleihin lisättiin parametreja ja jaettiin tai lisättiin luokkia.

Perusmallien ja niistä jatkokehitettyjen mallien avulla on saatu malarian hävittämistä helpottavaa tietoa malleissa huomioitujen tekijöiden osalta. Esitellyissä malleissa on kuitenkin huomioitu enimmillään vain muutama lisätekijä kerrallaan perusmalleihin nähden. Jotta todellisuudesta voitaisiin saada entistä tarkempi approksimaatio, tulisi malleissa huomioida useampia tekijöitä kerralla. Näin saataisiin tietoa myös eri tekijöiden yhteisvaikutuksista. Ongelmana on, että mitä enemmän malleissa on tekijöitä sitä vaikkempaa niiden tekeminen ja analysointi on. Mallien monimutkaistumisen näkee esimerkiksi vertaamalla Rossin mallia (Taulukko 1) Ducrotin ynnä muiden malliin (Taulukko 3).

Jatkossa on tarpeellista tehdä myös malleja ilmastonmuutoksen vaikutuksiin liittyen, mikäli sen tuomat muutokset ovat yhtä merkittäviä kuin pelätään. Esimerkiksi Yangin malli näytti, että jo 1,5 celsiusasteen nousulla on huomattava vaikutus malarian leviämiseen. Mahdollista olisi myös tehdä tiettyjen alueiden olosuhteisiin erityisesti mukautettuja malleja, jolloin voitaisiin tehostaa malariasta vielä kärsivien alueiden parantamista.

Lähteet

- Chitnis, Nakul, J. M. Cushing ja J. M. Hyman. 2006. "Bifurcation Analysis of a Mathematical Model for Malaria Transmission". *SIAM Journal on Applied Mathematics* 67 (1): 24–45.
- Ducrot, A., S. B. Sirima, B. Somé ja P. Zongo. 2009. "A mathematical model for malaria involving differential susceptibility, exposedness and infectivity of human host". *Journal of Biological Dynamics* 3 (6): 574–598.
- Koella, J.C., ja R. Antia. 2003. "Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance". *Malaria Journal* 2, numero 1 (tammikuu): 3.
- Mandal, Sandip, Ram Rup Sarkar ja Somdatta Sinha. 2011. "Mathematical models of malaria - a review". *Malaria Journal* 10, numero 1 (heinäkuu): 202.
- Ngwa, G. A., ja W. S. Shu. 2000. "A mathematical model for endemic Malaria with variable human and mosquito populations". *Mathematical and Computer Modelling* 32 (6-7): 747–763.
- Roberts, M.G., ja J.A.P. Heesterbeek. 2003. *Mathematical models - Volume III*. EOLSS.
- Ross, Ronald. 1915. "Some a priori pathometric equations". *British medical journal* 1, numero 2830 (maaliskuu): 546–547.
- Smith, Neal R., James M. Trauer, Manoj Gambhir, Jack S. Richards, Richard J. Maude, Jonathan M. Keith ja Jennifer A. Flegg. 2018. "Agent-based models of malaria transmission: a systematic review". *Malaria Journal* 17, numero 1 (elokuu): 299.
- Torres-Sorando, Lourdes, ja Diego J. Rodríguez. 1997. "Models of spatio-temporal dynamics in malaria". *Ecological Modelling* 104 (2-3): 231–240.
- WHO. 2018. *World malaria report 2018*. World Health Organization, marraskuu.
- Yang, Hyun M. 2000. "Malaria transmission model for different levels of acquired immunity and temperature-dependent parameters (vector)". *Revista de Saúde Pública* 34 (3): 223–231.

Yang, Hyun M., ja Marcelo U. Ferreira. 2000. "Assessing the effects of global warming and local social and economic conditions on the malaria transmission". *Revista de Saúde Pública* 34 (3): 214–222.