

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA

**OMREŽJA IN DINAMIKA
ŠIRJENJA INFEKCIJSKIH BOLEZNI**

MIHA ŠABERL

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Omrežja in dinamika širjenja infekcijskih bolezni

(Networks and dynamics of the spread of infectious diseases)

Ime in priimek: Miha Šaberl
Študijski program: Bioinformatika
Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

Koper, junij 2013

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in priimek: Miha ŠABERL

Naslov zaključne naloge: Omrežja in dinamika širjenja infekcijskih bolezni

Kraj: Koper

Leto: 2013

Število listov: 42 Število slik: 8

Število referenc: 27

Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

UDK:

Ključne besede: omrežja, teorija grafov, infekcijske bolezni, epidemija

Izvleček:

V nalogi se ukvarjamo z različnimi vrstami omrežij ter spoznamo, na kakšne načine pridobivamo podatke o strukturi omrežij. Ugotovimo razliko med idealnim omrežjem, omrežjem dejanskih srečanj, omrežjem sklepalnih srečanj, pretočnim omrežjem, omrežjem, temelječim na sledenju stikov in štirimi vrstami teoretičnih omrežij. V nadaljevanju se seznanimo s metrikami, s pomočjo katerih opišemo določene lastnosti omrežja in ugotovimo, katere vrste podatkov moramo poznati za izračun posameznih količin. Obdelamo pojme kot so povezanost in povezljivost omrežja, razdalje v omrežjih, asortativnost, gručenje, centralnost in pojem podgrafa. Nato metrike prikažemo na primeru štirih pogostih oblik omrežij kanoničnih oblik. Nadalje spoznamo, kako poteka modeliranje širjenja infekcij na omrežjih ter primerjamo tehnike za simulacijo z analitičnimi pristopi. V sklopu slednjih spoznamo standardni SIR model in primer modela na omrežju, ki so ga predstavili Diekmann et al. leta 1998. V obeh primerih določimo osnovno reprodukcijsko razmerje ter zapišemo enačbo za končno velikost izbruha. Sledi pregled vpliva heterogenosti in drugih lastnosti omrežij na dinamiko ter nadziranje infekcije. V zadnjem poglavju povzamemo prednosti in slabosti omrežij v epidemiologiji ter strnemo najpomembnejše ugotovitve te naloge.

Key words documentation

Name and surname: Miha ŠABERL

Title of the final project paper: Networks and dynamics of the spread of infectious diseases

Place: Koper

Year: 2013

Number of pages:42 Number of figures: 8

Number of references: 27

Mentor: doc. dr. Barbara Boldin

UDK:

Keywords: networks, graph theory, infectious diseases, epidemic

Abstract:

In this final project paper we firstly deal with different types of networks and examine several different methods for obtaining structure data. Secondly, we get familiar with the differences between an ideal network, realised encounter networks, inferred encounter networks, movement networks, contact tracing networks and four types of theoretical networks. Moreover, we learn the metrics which are used to describe certain features of the network and we figure out which type of information is necessary to calculate a certain quantity. Furthermore, we get to know terms such as degrees, distributions, distances, clustering, centrality, sub-graphs and assortative mixing. In addition to this, metrics are demonstrated on four common canonical forms of networks. Then, we introduce the infection modeling concepts and compare simulation techniques with analytical approaches. Within the analytical approaches we describe the standard SIR model and an example of network based model, which was introduced by Diekmann et al. in 1998. In both examples we show the equations for basic reproductive ratio and the final size of the outbreak. Later we discuss the impact of heterogeneity and other network features on the infection dynamics and compare the results of different intervention actions. In the end we point out the pros and cons of networks in the epidemiology and summarize the key findings of this paper.

Zahvala

V prvi vrsti se zahvaljujem mentorici doc. dr. Barbari Boldin za strokovno, prijazno in nesebično pomoč pri pisanju zaključne naloge. Bralce z naprednejšim matematičnim znanjem vabim k branju njenega, s strani Evropskega društva za matematiko in teoretično biologijo nagrajenega, doktorskega dela z naslovom »*Mathematical aspects of infectious disease dynamics*«, ki ga je leta 2007 zagovarjala na University of Utrecht.

Zahvaljujem se tudi vsem predavateljem in asistentom Fakultete za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije Univerze na Primorskem, ki so mi dali neprecenljivo znanje. Omenil bi doc. dr. Snežno Sodin-Šemrl, ki izstopa s svojo prijaznostjo, pozitivno naravnostjo ter odličnim pristopom poučevanja. Zahvaljujem se ji tudi za pomoč pri pripravi vpisne dokumentacije za študij v tujini. Na tem mestu se posebej zahvaljujem še doc. dr. Martinu Milaniču za pomoč pri organizaciji obiska bioinformacijske poletne šole.

Zahvaljujem se tudi družini za pomoč in podporo pri študiju.

Kazalo vsebine

Ključna dokumentacijska informacija	II
Key words documentation.....	III
Zahvala	IV
Kazalo vsebine.....	V
Kazalo slik in grafikonov	VI
1 UVOD	1
2 VRSTE OMREŽIJ	4
2.1 Idealno omrežje.....	4
2.2 Omrežja dejanskih srečanj	4
2.3 Omrežja sklepanih srečanj	5
2.4 Pretočna omrežja.....	7
2.5 Omrežja, temelječa na sledenju stikov	9
2.6 Teoretična omrežja.....	9
2.6.1 Konfiguracijska omrežja.....	9
2.6.2 Rešetke in majhni svetovi	10
2.6.3 Eksponentna naključna omrežja.....	11
2.7 Pričakovane lastnosti epidemioloških omrežij.....	11
3 LASTNOSTI IN OPISOVANJE OMREŽIJ	12
3.1 Povezanost omrežja.....	12
3.2 Povezljivost omrežja	12
3.3 Razdalje v omrežjih.....	13
3.4 Asortativno mešanje v omrežjih	13
3.5 Gručenje v omrežjih.....	13
3.6 Centralnost v omrežjih	14
3.7 Podgrafi	14
3.8 Prikaz metrik na primeru omrežij kanoničnih oblik.....	15
3.8.1 Naključni graf.....	15
3.8.2 Rešetke.....	16
3.8.3 Majhni svetovi.....	16
3.8.4 Omrežja brez merila	17
4 MODELIRANJE ŠIRJENJA INFEKCIJ NA OMREŽJIH.....	19
4.1 Tehnike za simulacijo.....	19
4.2 Analitični pristop.....	19
4.2.1 SIR model	20
4.2.2 Primer modela na omrežju	21
4.3 Primerjava analitičnih modelov s simulacijo.....	24
4.4 Vpliv heterogenosti na dinamiko epidemije	25
4.5 Vpliv drugih lastnosti omrežja na dinamiko epidemije.....	26
4.6 Nadziranje infekcije in učinek cepljenja	27
5 DISKUSIJA.....	29
6 ZAKLJUČEK	31
7 LITERATURA	33

Kazalo slik in grafikonov

Slika 1: Primer konfiguracijskega modela omrežja. Vsak posameznik ima predpisano porazdelitev stopnje, ki omogoča nastanek pol-povezav in naključne stike.	6
Slika 2: Primer modela majhnih svetov na dvodimenzionalni rešetki.	10
Slika 3: Naključni graf.	15
Slika 4: Rešetke.	16
Slika 5: Majhni svetovi. Povezava med X in Y zmanjša razdaljo med vozliščem v zgornjem levem kotu in vozliščem v desnem spodnjem kotu.	17
Slika 6: Omrežja brez meril imajo zanimivo lastnost, in sicer da ima večina posameznikov malo povezav, medtem ko ima majhno število posameznikov veliko število povezav. Zaradi tega je ta tip omrežja dober za omrežja spolnih prenosov.	18
Slika 7: Osnovno reprodukcijsko razmerje je funkcija števila znancev k . Nепrekinjen graf velja za $\alpha = 10 \gamma$, črtkan pa za $\alpha = 2 \gamma$. Struktura znancev vedno vodi do zmanjšanja osnovnega reprodukcijskega razmerja.	23
Slika 8: delež populacije, ki "pobegne" pred infekcijo kot funkcija števila znancev k	24

1 UVOD

Infekcijska bolezen nastane, kadar zajedavec prizadene gostitelja v tolikšni meri, da se pri gostitelju pojavijo klinični znaki in simptomi bolezni. V tem primeru zajedavec najde dostop do gostitelja, je zmožen vstopiti v tkiva in se v njih razmnoževati, izloča različne virulentne dejavnike in izzove imunski odziv gostitelja. Za širjenje infekcijskih bolezni so poleg oseb v inkubaciji, bolnikov in rekonvalescentov ter oseb z latentno okužbo pomembni tudi začasni ali trajni klicenosci in nosilci mikroorganizmov na sluznicah, v krvi in v tkivih. Infekcijske bolezni se pojavijo sporadično (zboli nekaj ali majhno število oseb), epidemično (zboli veliko oseb) ali pandemično (ljudje zbolijo množično). Nekatere infekcijske bolezni so stalno prisotne na nekem območju. Pravimo, da gre za endemično bolezen. Infekcijske bolezni, ki jih povzročajo zunanji zajedavci, to je mikroorganizmi, ki niso del normalne bakterijske populacije gostitelja, nastanejo bolj ali manj naključno. Ti zajedavci se nahajajo v naši okolici in pridejo v posameznika naključno, npr. z zrakom, aerosoli, kapljicami slin, izločki dihal, vodo, hrano, s pikom ali ugrizom okužene živali, ob stiku z bolnikom, ob poškodbah, itd. [19]. Možnosti prenosa infekcijske bolezni med posamezniki pravimo nalezljivost. Poznamo več različnih mehanizmov prenosa infekcijskih bolezni. To so lahko kapljice oz. kužni delci, ki jih bolnik npr. s kašljanjem, kihanjem in govorjenjem oddaja v okolico, zaužitje onesnažene hrane ali vode in izmenjava telesnih tekočin med spolnimi odnosi. Z nekaterimi povzročitelji bolezni se lahko okužimo tudi preko okuženih predmetov, npr. z denarjem. V cikel prenašanja nekaterih infekcijskih bolezni so lahko vključeni t.i. vektorji, ki so prenašalci povzročitelja [13]. Mnoge od teh bolezni lahko preprečimo s higienskimi in sanitarnimi ukrepi, s cepljenjem in nekatere tudi preventivno z uporabo antibiotikov.

Danes število teh bolezni v razvitem svetu upada, predvsem po zaslugi bliskovitega razvoja na področju epidemiologije. Z željo razumeti in omejiti širjenje nalezljivih bolezni so se začeli že v dvajsetih letih prejšnjega stoletja [14] razvijati različni matematični modeli, s pomočjo katerih lahko spremljamo dinamiko širjenja infekcijskih bolezni in napovemo obseg okužb, kot tudi napovemo učinkovitost različnih kontrolnih ukrepov. Tradicionalno so modeli v obliki sistema običajnih diferencialnih enačb, ki opisujejo populacijsko in epidemiološko dinamiko v dani populaciji. Eni od najbolj znanih razredov modelov so tako imenovani SIR modeli [4], kjer je populacija razdeljena v manjše podskupine oseb, glede na stanje njihove infekcije. To so skupina dovzetnih (S - susceptible), skupina kužnih (I - infectious) in skupina imunih (R - recovered). Med omenjenimi skupinami potekajo interakcije, ki jih lahko opišemo z običajnimi diferencialnimi enačbami. Takšni modeli ponavadi vključujejo več poenostavljenih predpostavk, kar omogoča uporabo analitičnih tehnik za izračun natančnih rezultatov. Ena izmed temeljnih predpostavk predvideva dobro premešano populacijo, kar pomeni, da ima

nek naključno izbrani osebek možnost stika z katerimkoli drugim osebkom v populaciji. Intuicija kaže na to, da v praksi vedno ni tako, saj vsak posameznik v življenju vstopa v kontakt s končno množico osebkov, od katerih lahko prejme in na katere lahko prenese okužbo.

Čeprav takšni modeli dostikrat zadovoljivo opišejo širjenje, pa temu ni vedno tako, saj je predpostavka o dobri pomešanosti populacije v številnih primerih - kot denimo v primeru spolno prenosljivih bolezni - nerealistična. Z željo razumeti kako struktura populacije vpliva na širjenje, in z namenom omejiti širjenje infekcij se je v sredini osemdesetih let prejšnjega stoletja začelo tesno prepletanje epidemiologije in teorije omrežij. Za zelo naravno pot opisovanja populacije in interakcij med osebki so se izkazali modeli, temelječi na omrežjih. Ti so dragoceno orodje za raziskovanje odnosov tako na nivoju osebkov, kot tudi na nivoju populacije. Omrežja sestavljajo vozlišča ter povezave med njimi. Vozlišča grafa običajno predstavljajo osebki, povezave pa interakcije, ki potencialno vodijo do prenosa bolezni. Interakcije znotraj populacije navadno imajo neko strukturo, ki odseva socialno in prostorsko strukturo družbe. Delovna mesta, šole ter družinska stanovanja so lepi primeri skupin, v katerih osebki preživijo veliko časa med seboj v relativno bližnjem stiku. Takšna mesta imajo velik vpliv na prenos bolezni, saj bo nek osebek prej prejel infekcijo na takem mestu, kot pa od naključno izbrane osebe v populaciji. Opisati, kako so osebki med seboj povezani, je torej ključnega pomena. Razumevanje strukture omrežja je zato zelo pomembno, saj nam omogoča razumevanje dinamike širjenja bolezni na ravni populacije ter naprednejše napovedi o porazdelitvi in širjenju bolezni. Določimo in izračunamo lahko kritične meje, pri katerih se bolezen lahko prelevi v epidemijo, čez koliko časa bi se to zgodilo, vpliv epidemije na populacijo ter pojasnimo, ali je infekcijo mogoče omejiti oz. popolnoma zatreti. S pomočjo napovedi iz simulacij lahko kontrolirano, omejujemo oz. zatremo bolezen v praksi, saj dobimo odgovore na nekatera naslednja pomembna vprašanja. Ali je omejitev gibanja oz. izoliranje okuženih skupin pomembnejše kot cepljenje samo? Ali je bolj učinkovito tarčno cepljenje določenih posameznikov oz. skupin ali cepljenje celotne populacije? Kako veliko zalogo cepiva potrebujemo? V nalogi bomo preko različnih primerov med drugim poskušali odgovoriti tudi na omenjena vprašanja.

V prvih poglavjih se bomo ukvarjali z različnimi vrstami omrežij ter spoznali, na kakšne načine pridobivamo podatke o strukturi omrežij. Ugotovili bomo razliko med idealnim omrežjem, omrežjem dejanskih srečanj, omrežjem sklepalnih srečanj, pretočnim omrežjem, omrežjem, temelječim na sledenju stikov in štirimi vrstami teoretičnih omrežij. V nadaljevanju se bomo seznanili s metrikami, s pomočjo katerih opišemo določene lastnosti omrežja in ugotovili, katere vrste podatkov moramo poznati za izračun posameznih količin. Obdelali bomo pojme kot so povezanost in povezljivost omrežja,

razdalje v omrežjih, asortativnost, gručenje, centralnost in pojem podgrafa. Nato bomo metrike prikazali na primeru štirih pogostih oblik omrežij kanoničnih oblik. V poglavju štiri bomo spoznali, kako poteka modeliranje širjenja infekcij na omrežjih ter primerjali tehnike za simulacijo z analitičnimi pristopi. V sklopu slednjih bomo spoznali standardni SIR model in primer modela na omrežju, ki so ga predstavili Diekmann et al. leta 1998. V obeh primerih bomo določili osnovno reprodukcijsko razmerje ter zapisali enačbo za končno velikost izbruha. Sledil bo pregled vpliva heterogenosti in drugih lastnosti omrežij na dinamiko ter nadziranje infekcije. V zadnjem poglavju bomo povzeli prednosti in slabosti omrežij v epidemiologiji ter navedli najpomembnejše ugotovitve te naloge.

2 VRSTE OMREŽIJ

Viri podatkov o strukturi omrežja so skoraj vedno omejeni, zaradi česar moramo na podlagi delnih podatkov o osebkih, ki sestavljajo populacijo (te dobimo recimo iz demografskih podatkov ali pa z vzorčenjem), zgraditi umetno omrežje. Poznamo veliko število omrežnih struktur in več vrst idealiziranih omrežij, ki jih lahko uporabimo kot model za opis dinamike infekcijske bolezni. Spoznali bomo nekatere najpogostejše oblike in navedli njihove lastnosti. V nadaljevanju pa bomo pregledali implikacije teh struktur za širjenje in kontrolo infekcijskih bolezni.

2.1 Idealno omrežje

Z idealnim omrežjem bi lahko popolnoma opisali širjenje infekcijske bolezni. Takšno omrežje bi bilo ustvarjeno na podlagi vsevednega znanja o obnašanju osebkov. Definiramo realno, časovno odvisno več-dimenzionalno spremenljivko $G_{i,j}(t)$, ki vsebuje podatek o moči vseh potencialnih prenašalnih poti od osebkov i do osebkov j v času t . G zaobjema vsa možna prenašalna omrežja; od spolnih relacij, do zgolj bežnih stikov ter vrednoti moč teh kontaktov. Infekcijska funkcija f_{patogen} izbira elemente iz G , ki pridejo v poštev za prenos infekcije. Na ta način dobimo matriko ($T_{i,j}(t) = f_{\text{patogen}}(G_{i,j}(t))$), na kateri lahko izvedemo stohastično dinamiko infekcijskega procesa [3].

Seveda je realnost prenašalnih omrežij vse prej kot idealna. Redko kdaj imamo znane podatke o celotni populaciji. Večina informacij o omrežjih je odvisnih od osebnih podatkov in zaradi tega je participacija omejena. Poleg tega so informacije ponavadi pridobljene o enem načinu prenosa, recimo o bližnjem pogovoru med osebama v živo. To pomeni, da govorimo o prisotnosti ali odsotnosti kontakta, namesto da bi merili moč in frekvenco interakcije. In kot zadnje, redko dobimo dinamične podatke o prenašalnih omrežjih. Ponavadi dobimo podatke iz določenega časovnega obdobja, ni pa poudarka na tem, da bi spremljali, kako se ta vzorec spreminja skozi čas [3].

2.2 Omrežja dejanskih srečanj

Eden od redkih primerov, kjer je veliko število potencialnih poti prenosa infekcije dokumentiranih, je primer spolno prenosljivih bolezni (SPB) kot sta gonoreja ali virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV). Za razliko od nekaterih drugih infekcij, imajo SPB zelo očitno obliko prenosa, to je spolni odnos oz. izmenjava igel pri intravenalni uporabi drog. To pomeni, da take stike načeloma lažje beležimo. Za pridobivanje informacij lahko uporabimo metodo snežne kepe; osebek bi naštel vse svoje spolne partnerje skozi neko časovno obdobje. Te partnerje bi izsledili in jih povprašali o njihovih

spolnih partnerjih. Potem bi ta postopek ponovili. Ta pristop ima številne omejitve. Težko je zaobjeti celotno populacijo, saj pogosto dobimo le eno od povezanih komponent omrežja, podatki so zelo zasebne narave, težko je izslediti spolne partnerje, pa tudi analiza je precej kompleksna [3].

Kljub omenjenim težavam, je bilo v preteklosti opravljenih več študij [16, 27], s katerimi so želeli pojasniti širjenje virusa HIV, kot tudi drugih SPB. Žal so se ukvarjali le z lastnostmi omrežja in niso poskušali zagnati simulacije na njih. Poleg tega ni jasno, če rezultati dajejo celovito sliko omrežja, saj so bile informacije zbrane ob rutinskih bolnišničnih pregledih.

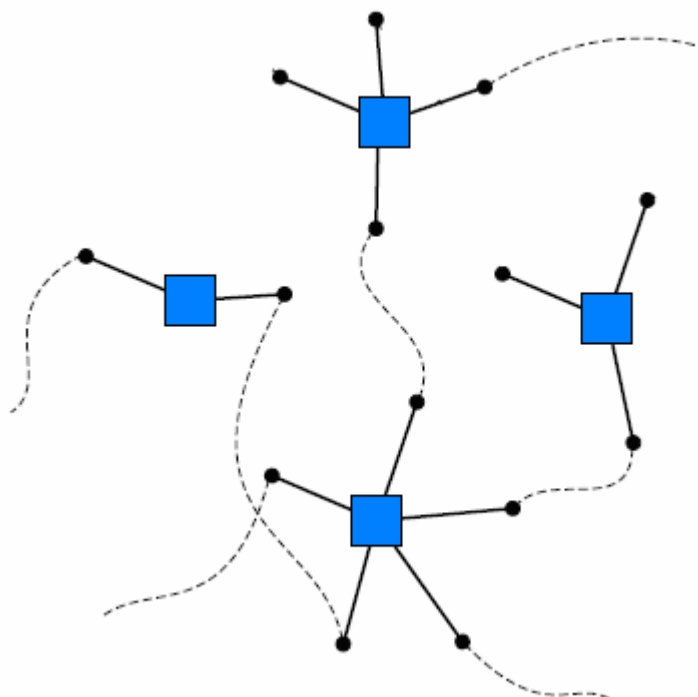
Drugačnega načina zbiranja podatkov o socialnem omrežju in o obnašanju posameznikov se je lotila skupina Human Dynamics group na Massachusetts Institute of Technology. Pokazali so, kako je mogoče s pomočjo moderne tehnologije pridobiti podatke o kontaktih na omrežjih [6]. Uporabili so dejstvo, da večina ljudi s seboj nosi mobilne telefone. Tako so v študijskem letu 2004/2005 stotim študentom dali v uporabo pametne telefone z nameščeno aplikacijo za beleženje kontaktov preko Bluetooth povezave. Ko se je študent znašel v bližini drugega študenta, je aplikacija zabeležila novo srečanje. Tako so dobili zelo natančno podobo obnašanja posameznikov in vzorcev kontaktov. Omejitev te študije je tehnične narave, saj Bluetooth deluje na območju 25 metrov, zaradi česar podatki niso nujno uporabni v epidemiologiji.

Bolj nedavna raziskava [11] je beležila srečanja divjih tasmanskih vragov v Nacionalnem parku Narawntaou v severni Tasmaniji z uporabo podobne tehnologije. Šestinštiridesetim tasmanskim vragom so namestili naprave za beleženje bližnjih srečanj (proximity loggers), ki so zaznale srečanja znotraj območja 30 centimetrov. Študijo so naredili, da bi razumeli širjenje bolezni obraznega tumorja, ki se prenaša pri pretepanju in grizenju tasmanskih vragov med seboj. Podatki so bili zelo informativni; dobili so omrežje, ki je bilo vse prej kot naključno, zelo heterogeno in dinamično v času. Edina omejitev tega pristopa je bila namestitev premajhnega števila omenjenih naprav.

2.3 Omrežja sklepanih srečanj

Glede na velike težave pri zajemanju celotnega omrežja interakcij med posamezniki znotraj populacije, so se razvile različne metode za ustvarjanje umetnih omrežij iz znanih atributov. V splošnem se te metode delijo v dva razreda; metode, ki uporabljajo egocentrične informacije in metode, ki simulirajo obnašanje posameznikov.

Egocentrični podatek sestoji iz informacije o številu osebkov (egov) in njihovih stikih (alterjev). Tako kot v prej opisanem primeru SPB, je tudi tukaj uporabljena metoda snežne kepe, vendar zgolj v začetnem koraku. To pomeni, da je identiteta stikov nepoznana in o povezavah med egoti ne moremo sklepati [3]. Ključ do kreiranja omrežja iz takšnih podatkov je, da vsakemu partnerju z neko verjetnostjo dodelimo množico kontaktov, sestavljeno iz informacij o egotih. Algoritem generira več kopij vseh egotov, kontakt vsakega egota pa je pol-povezava (half-link). Te pol-povezave nato naključno združimo v konfiguracijsko omrežje [21, 22]. Če je na voljo več informacij o egotih in partnerjih, kot sta spol in starost, lahko s tem reduciramo množico pol-povezav, ki se lahko združijo.



Slika 1: Primer konfiguracijskega modela omrežja. Vsak posameznik ima predpisano porazdelitev stopnje, ki omoogoča nastanek pol-povezav in naključne stike.

Splošen konfiguracijski model, pri katerem pol-povezave naključno združimo od vsakega ega [21, 22] je bil prilagojen za študij SPB. V tem primeru je potrebno upoštevati možnih dveh sočasnih aktivnih spolnih razmerij. V simulacijah so ugotovili [23], da so sočasna spolna razmerja občutno povečala stopnjo širjenja med zgodnjo fazo epidemije.

Nekoliko bolj splošen pristop k tvorbi modela seksualnih omrežij predpostavlja, da ima določeno število posameznikov več sočasnih spolnih razmerij. Simulacije z gonoreji podobno infekcijsko boleznijo so pokazale, da je možnost invazije v omrežju s takšnimi predpostavkami zelo velika [10]. Prav vzorci mešanja najbolj spolno aktivnih vozlišč so bili najpomembnejši pri določitvi končne razširjenosti infekcije znotraj populacije. Izkazalo se je, da je pomembno identificirati osebkke z visokim številom spolnih partnerjev,

saj lahko na ta način določimo visoko rizične skupine, ki jih je potrebno zajeti z interventnimi ukrepi.

Alternativni pristop simulacije vedenja osebkov je zelo kompleksen in prežet z negotovostjo. Kljub temu so se ga lotile tri različne raziskovalne skupine: Longinijeva skupina [18], Fergusonova skupina [8] in Eubankova skupina [7]. Vsi modeli so t.i. »agent-based«, pri čemer je posameznikom dodeljena domača in delovna lokacija, znotraj katere imajo pogoste stike, relevantne za prenos infekcije. Predpostavlja se tudi naključne prenose v njihovi lokalni soseki. Longinijeva skupina se je ukvarjala s prenosom črnih koz z uporabo stohastičnega modela. Uporabili so podatke o starosti, velikosti gospodinjstev ter prisotnosti v šoli in ugotovili, da je cepljenje celotne populacije bolj učinkovito kot tarčno cepljenje, kadar je v populaciji majhna ali ničelna imunost [18]. Po drugi strani je Eubankova skupina glede širjenja črnih koz ugotovila, da je bolj kot cepljenje pomembno vzpodbujanje ljudi, da ostanejo doma takoj, ko se začnejo počutiti slabo [7]. Fergusonov model pa je bil uporabljen za spremljanje širjenja in kontrole pandemične gripe. Ukvarjali so se z iskanjem učinkovitih strategij za primer, če bi se gripa iz SV Azije razširila v Veliko Britanijo in ZDA. Ugotovili so, da bi bilo tarčno cepljenje in socialno distanciranje najbolj učinkovito, dokler bi bilo osnovno reprodukcijsko razmerje R_0 (z njim se bomo ukvarjali v poglavju 3) novega seva pod 1.8. Za takšno strategijo bi potrebovali 3 milijone doz cepiv [8].

Te tri študije so ugotovile optimalne kontrolne strategije in prikazale najboljšo razporeditev razpoložljivih virov v kontekstu izbranega modela. Pokazale so, da je napovedan uspeh različnih kontrolnih strategij odvisen od moči kontaktov znotraj doma, službe, socialnih skupin in naključnih stikov.

2.4 Pretočna omrežja

Dodaten vir informacij o omrežju prihaja iz zabeleženega gibanja posameznikov. Takšni podatki pogosto opisujejo relativno velika omrežja. Vozlišča namesto posameznikov predstavljajo lokacije, utežene povezave pa zajemajo število premikov iz ene lokacije do druge. Posledično je takšno omrežje redko simetrično. Omenimo štiri različne oblike pretočnih omrežjih, ki so igrale pomembno vlogo pri razumevanju širjenja infekcijskih bolezni. To so letalska transportna omrežja, pretok oseb na delo in nazaj domov, kroženje dolarskih bankovcev ter pretok živine, še posebej goveda. Da lahko razvijemo epidemiološki model moramo navesti temeljne predpostavke, kako se infekcija širi znotraj posameznih lokacij. V naših primerih bomo predpostavili, da je infekcijska dinamika znotraj vsake lokacije definirana z naključnimi interakcijami. Modelu, ki opisuje samo pretok infekcije med populacijami, pravimo meta-populacijski model [3].

Pretok potniških letal zbran s strani International Air Transport Association (IATA) predstavlja zelo uporabno informacijo o dolgih premikih posameznikov in posledično lahko predvidimo, kako hitro bo infekcija zaokrožila svet. Hufnagel je v študijah [12] spremljal širjenje SARS-a in pokazal izredno stopnjo podobnosti med njegovimi napovedmi in dejanskim globalnim širjenjem bolezni. Ta primer je tudi pokazal na ekstremno občutljivost dinamike na začetne pogoje, ki je posledica strukture omrežja. Izbruhi se lahko namreč pojavijo za različnih lokacijah in posledica je zelo raznolika prostorska razporeditev infekcije. Kljub temu, da so pretočna omrežja zelo pomembna za razumevanje začetnega širjenja patogena, pa zanemarjajo lokalna potovanja in prenose na nivoju posameznikov. Zato so sledile raziskave različnih skupin, katerih modeli so vsebovali mešanico podatkov dolgih potovanj in krajših potovanj dnevnih migrantov [3].

Velika večina potovanj ni opravljena z letalskim prometom, pač pa ravno z dnevnimi vozači v službo. Modeli vozačev so podobni letalskim, le da delujejo na veliko manjši skali. Da bi lahko dobro opisali pretok populacije in bolezni bi morali poznati vse namene potovanj, kar zahteva številne predpostavke o posameznikih. Glavno vprašanje teh modelov je, če lahko lokalni izbruh obdržimo omejen v neki regiji ali obstaja velika možnost, da se bo razširil na druga vozlišča omrežja [3].

Eden največjih in najcelovitejših setov podatkov o pretoku med lokacijami prihaja iz Velike Britanije, kjer imajo vzpostavljeno shemo sledenja pretoku goveda. Vsakodnevno zberejo podatke pretoka med 30.000 farmami po celi državi. Ta vir podatkov ima več ključnih prednosti pred ostalimi pretočnimi omrežji. Glavna je dinamičnost podatkov, saj se pretok posodablja dnevno. Prav pretok živali med farmami pa je glavni mehanizem, preko katerega se prenašajo infekcijske bolezni [3]. Podatki nudijo še razširitev, saj bi lahko vsako kravo smatrali kot vozlišče in ustvarili povezavo, če bi se dve kravi pojavili na isti farmi na isti dan. Tako bi lahko generirali na osebkih temelječo omrežje in simulirali širjenje infekcije [25].

Leta 2001 je prišlo do zgodnjega širjenja slinavke in parkljevke zaradi pretoka ovac [3]. Pet let kasneje so poustvarili umetno omrežje, ki je temeljilo na podatkih o pretoku ovac, zbranih v enomesečnem obdobju leta 2004 in simulirali izbruh omenjene bolezni [27]. Zaradi kratkega časovnega okvirja (4 tedni), so povezave omrežja ostale statične. In prav uporaba statičnih omrežij pri modeliranju zelo dinamičnih pretokov živine je vprašljiva. Dinamična omrežja lahko bolje povzamejo lokalno dogajanje, ocenijo regionalne vzorce tveganja, ki bi lahko povzročile vdor slinavke in parkljevke ter posledično okrepijo nadzor. Vernon in Keeling [25] sta zaključila, da vse druge predstavitve omrežij razen popolnoma

dinamičnih, kjer se pretok omrežja spreminja vsakodnevno, ne uspejo poustvariti dinamike simulirane epidemije na popolnoma dinamičnih omrežjih.

2.5 Omrežja, temelječa na sledenju stikov

Omrežja, ustvarjena s to metodo, lahko imajo dve ločeni obliki. Pri prvi sledenje stikov sproži pro-aktivni nadzor. Primer tega so SPB, kjer identificirane osebe sprašujemo o spolnih partnerjih, jih izsledimo, testiramo in postopek ponovimo. Postopek je zelo podoben metodi snežne kepe, obravnavane prej. Razlika je v tem, da tukaj sledimo samo znanim primerom. Alternativna oblika sledenja je, ko pot prenosa zahtevamo med poznanimi osebki. Ta oblika bi lahko v prihodnosti postala vse pomembnejša z napredkom molekularnih tehnik. Na podlagi genetskih razlik med vzorci infekcijskega patogena, bi lahko izrisali infekcijsko drevo. Podobne metode danes uporabljamo v evolucijski genetiki [3].

Te oblike omrežij imajo dve glavni prednosti, vendar eno poglavitno slabost. Prednosti so v tem, da v omrežjih dobimo rezultate za posameznike. Tako poznamo proces kontaktov, kot tudi rezultanto prenosa infekcije. Ko definiramo infekcijsko drevo, proces infekcije sam definira omrežje kontaktov, zato človeška interpretacija ni potrebna. Slabost predstavlja dejstvo, da je omrežje samo ena od realizacij epidemijskega procesa in zato lahko ignorira potencialno pomembne kontakte, ki bi bili potrebni za simulacijo. Zato lahko povzamemo, da ta oblika omrežij lahko obvešča o minulih izbruhih, žal pa ima majhno napovedovalno moč [3].

2.6 Teoretična omrežja

Glede na to, da je težko pridobiti obsežne in zanesljive podatke o prenašalnih omrežjih, so se številni raziskovalci odločili zanesti na teoretično konstruirana omrežja, ki pa so ponavadi močno poenostavljena. Slednja omogočajo uporabo analitičnih metod. Spoznali bomo pogosto uporabljena teoretična omrežja in povzeli njihove bistvene lastnosti.

2.6.1 Konfiguracijska omrežja

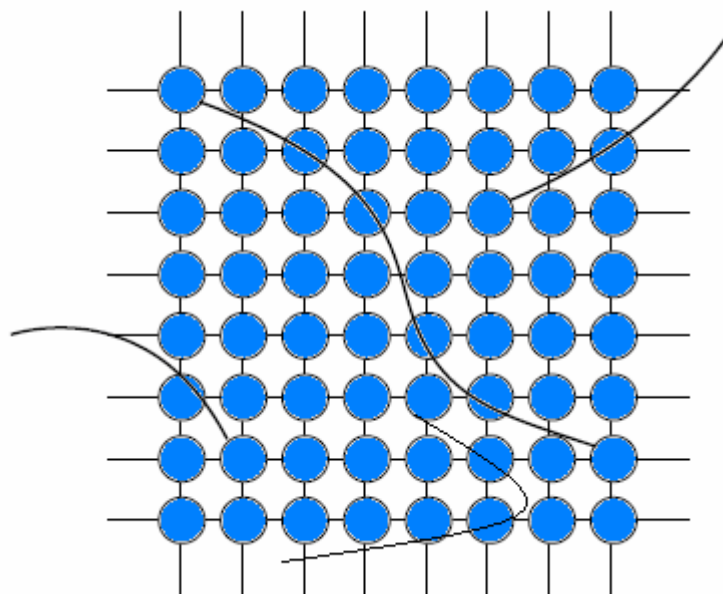
So najpreprostejša oblika omrežij, ki omogoča, da ima vsak posameznik množico kontaktov, ki si jih sam želi imeti. Na podlagi tega so kontakti naključno ustvarjeni. Prednost takih omrežij je odsotnost kratkih zank (kratka zanka je skupina vsaj treh med seboj povezanih vozlišč) znotraj omrežja, kar omogoča teoretičen dokaz številnih rezultatov, določitev pogojev za invazijo infekcije in opis časovne dinamike [21]. Po drugi strani pa je odsotnost asortativnosti, kratkih zank in gručenja slabost zaradi neskladja

takšnega modela z realnimi omrežji. Alternativna formulacija omogoča kompromis med enostavno uporabo in realnostjo. Gre za popolnoma medsebojno povezane klike, ki imajo naključne povezave. Takšna omrežja so precej boljša od konfiguracijskih, saj oponašajo močne interakcije znotraj gospodinjstev in šibke med njimi [3].

2.6.2 Rešetke in majhni svetovi

Obe vrsti omrežij imata enako začetno formulacijo; posamezniki so enakomerno porazdeljeni na mreži, navadno v eni ali dveh dimenzijah. Vsak posameznik je povezan z njegovimi k najbližjimi sosedi. Te povezave definirajo rešetko. Prednosti takih omrežij so v tem, da ohranijo tako številne kratke zanke, kot tudi lastnost tendence po lokalnem širjenju bolezni. Žal takšnih rezultatov ni mogoče (ali pa zelo težko) dokazati, zaradi česar je potrebnih več obsežnih simulacij [3].

Omrežja majhnih svetov izboljšajo rigidno strukturo rešetk tako, da dovolijo majhno število naključnih kontaktov čez celoten prostor. Kontakti dolgega dosega omogočajo infekciji naglo širjenje skozi populacijo in močno zmanjšajo dolžino najkrajše poti med posameznikoma. Zaradi omenjenih lastnosti predstavljajo ta omrežja korak bliže realnosti, saj zajemajo lokalno naravo prenosov ter ne izključujejo potencialnih stikov dolgega dosega. Še zmeraj pa zanemarjajo heterogenost v številu kontaktov in ozko gručenje kontaktov znotraj gospodinjstev oz. družbenih nastavitvev [3].



Slika 2: Primer modela majhnih svetov na dvodimenzionalni rešetki.

Kot take lahko rešetke in majhne svetove karakteriziramo kot določeno vrsto prostorskih omrežij, ki so ustvarjena na podlagi prostorske pozicije vseh posameznikov v populaciji.

Takšna metodologija vsakemu posamezniku v začetnem koraku dodeli naključno pozicijo. Dva posameznika sta povezana z neko verjetnostjo, ki je odvisna od razdalje med njima. Po navadi velja, da večja kot je razdalja, manjša je verjetnost kontakta. Kljub temu, da imajo prostorska omrežja številne značilnosti, ki jih pričakujemo od omrežij infekcijskih bolezni, še ni jasno, če je tako preprosta formulacija resnično reprezentativna [3].

2.6.3 Eksponentna naključna omrežja

Iz študij socialnih omrežij so znana tudi kot p^* družina modelov. Imajo preprosto lastnost, da je verjetnost povezanosti dveh vozlišč neodvisna od povezave med katerikoli drugim parom ločenih vozlišč. Na podlagi določenih lastnosti omrežja lahko izračunamo verjetnost povezanosti dveh vozlišč. Za generiranje množice možnih omrežij se uporabi tehnike kot je recimo Monte Carlo. Navkljub velikim napredkom v zadnjih letih, imajo eksponentna naključna omrežja še vedno težave z izrojenostjo in računsko zahtevnostjo na velikih omrežjih [3].

2.7 Pričakovane lastnosti epidemioloških omrežij

Prikazali smo veliko raznovrstnost omrežij, s katerimi lahko modeliramo širjenje infekcijskih bolezni. Žal ne moremo potegniti jasnega konsenza med različnimi vrstami omrežij, saj so se različne študije ukvarjale z različnimi boleznimi, ki imajo različne prenašalne poti. Kakorkoli, razberemo lahko tri ključne komponente epidemioloških omrežij; heterogenost v številu kontaktov, tako da imajo nekateri posamezniki večje tveganje za okužbo oz. prenos infekcije; gručenje kontaktov, tako da imajo posamezniki znotraj iste skupine močnejše in pogostejše stike; upoštevanje prostorske razporeditve, tako da se kontakti običajno pojavljajo lokalno, možni pa so tudi kontakti na dolgi doseg. Po drugi strani pa še vedno ostajajo problemi z načini zajemanja ključnih aspektov o strukturi omrežij, težavnim generiranjem celotnih možnih omrežij iz delnih informacij ter vprašanja o napovedovanju dinamike infekcije na kateremkoli danem omrežju. Medtem ko lahko pri nekaterih izvedemo samo direktno simulacijo, lahko pri enostavnejših uporabimo analitične pristope. Da bi jih razumeli, spoznajmo najprej lastnosti, komponente in količine omrežij. K oblikam teoretičnih omrežij pa se bomo znova vrnili v poglavju 3.8. Prikaz količin na primeru omrežij kanoničnih oblik.

3 LASTNOSTI IN OPISOVANJE OMREŽIJ

Za opisovanje strukture omrežja je na voljo veliko metrik (mer), ki imajo korenine v teoriji grafov. Te metrike ugotavljajo, ali model omrežja zajema potrebne značilnosti resničnega zelenega omrežja. Če je poznana celotna struktura omrežja, lahko metrike direktno izračunamo. Ker pogosto ni tako, morajo biti ocenjene na podlagi vzorca omrežja. V nadaljevanju bomo razpravljali tudi o tem, katere vrste podatkov moramo poznati za izračun oz. oceno posameznih količin. V nekaterih primerih zadostuje vzorec posameznikov, v drugih pa potrebujemo tudi podatke o sosedih posameznikov. Mere lahko tako razdelimo na lokalne in globalne. Poudariti moramo, da so skoraj vse metrike uporabljene v kontekstu statičnih neuteženih omrežij. To pomeni, da so lastnosti merjene samo enkrat v času in da na povezavah med vozlišči ni nobenih vrednosti.

3.1 Povezanost omrežja

Omrežje je povezano, če je od vsakega vozlišča v omrežju mogoče priti do kateregakoli drugega. Močno povezana komponenta je množica vozlišč v omrežju, v kateri je vsako vozlišče mogoče obiskati iz kateregakoli drugega vozlišča v komponenti. To pomeni, da lahko nek naključno izbrani osebek prenese infekcijo na kateregakoli drugega v populaciji, navadno preko določenega števila posrednikov. Povezanost je globalna količina in jo lahko določimo na podlagi poznavanja celotnega omrežja [17].

3.2 Povezljivost omrežja

Stopnja ali povezljivost vozlišča se pogosto označi s k in je enaka številu sosedov, ki jih ima nek posameznik na grafu. To je število ljudi, s katerimi je posameznik direktno povezan. Glede na to, da lahko ima vsak posameznik različno število sosedov, govorimo o porazdelitvi stopnje, ki jo označimo s $P(k)$ oz p_k . Je verjetnost, da bo nek naključno izbran posameznik imel stopnjo k . Porazdelitev stopnje je ena najpomembnejših poti za določitev omrežja, saj naravno opisuje posameznikov potencial za prejetje in prenos infekcije. Več povezav kot jih ima posameznik, tem večja je verjetnost, da je sosed že okuženega vozlišča. $P(k)$ je zato ključnega pomena za razumevanje širjenja infekcije. Iz te porazdelitve lahko izračunamo povprečno stopnjo $\langle k \rangle$ kot $\sum k p_k$. Varianca je podana z enačbo $\sigma^2 = \sum (k - \langle k \rangle)^2 p_k$. Če je varianca enaka nič, potem ima vsak posameznik enako število sosedov. V tem primeru pravimo, da je omrežje homogeno. Sicer je omrežje heterogeno. Omenjene količine so lokalne in jih lahko izračunamo, če poznamo povezljivosti določenega števila posameznikov [17].

3.3 Razdalje v omrežjih

Številne metrike skušajo opisati »velikost« omrežja. Razdalja med dvema vozliščema je dolžina najkrajše poti, ki ju povezuje. Diameter oz. premer grafa je najdaljša razdalja med dvema vozliščema. Povprečna dolžina poti se lahko izračuna in prikazuje povprečno število korakov med posamezniki na omrežju [26]. Jasno je, da potrebujemo globalno poznavanje omrežja za izračun teh količin. Realna omrežja pogosto kažejo lastnosti majhnih svetov, saj je večina vozlišč dostopnih v majhnem številu korakov, kar omogoča bliskovit prenos infekcije preko celotne populacije.

3.4 Asortativno mešanje v omrežjih

Asortativno mešanje je pristranskost v korist povezav med vozlišči s podobnimi lastnostmi. Opisuje torej situacije, v katerih bodo posamezniki z večjo verjetnostjo v stiku s sebi podobnimi posamezniki [24]. Iz tega lahko sklepamo, da močno povezani posamezniki pri asortativnem mešanju v odnose vstopajo z drugimi močno povezanimi posamezniki. Manj pogosto je disasortativno mešanje, ki opisuje nasprotno situacijo in je pristranskost v korist povezav med manj podobnimi vozlišči. Do naključnega oz. sorazmernega mešanja pa pride takrat, ko interakcije nimajo posebnih želja glede vozlišč. Zanimiva posledica naključnega mešanja je ta, da povprečna povezljivost sosedov presega povprečno povezljivost nekega posameznika v populaciji. Asortativnost mešanja se pogosto uporabi v primerih SPB, kjer je povezljivost enaka številu spolnih partnerjev. To pomeni, da se močno spolno aktivni posamezniki navadno združujejo z drugimi močno spolno aktivnimi in obratno [17].

3.5 Gručenje v omrežjih

Naslednja pomembna lastnost je stopnja, s katero omrežja posedujejo lokalno gručenje, poznano tudi kot vzajemnost oz. prehodnost. Če opazujemo pare povezanih posameznikov se sprašujemo, koliko sosedov je skupnih vsem. Obstoj skupnih sosedov vodi do pojava trikotnikov v grafu. Mera lokalnega gručenja oz. koeficient gručenja ϕ je enak delu vseh trojic na grafu, ki tvorijo trikotnike. Bolj splošno bi se lahko tudi vprašali ali so sosedi povezanih parov dovolj blizu, torej če imajo razdaljo manjšo ali enako od neke določene vrednosti. Primer, v katerem je velika težnja po prostorsko razporejenih interakcijah, bi povzročil nastanek lokalno gručenih grafov. Gručenje je lokalna lastnost, čeprav za izračun ϕ potrebujemo vzorec posameznikov in sosede njihovih sosedov [17].

3.6 Centralnost v omrežjih

Centralnost je globalna količina in daje informacijo o številu poti med pari vozlišč, ki gredo skozi dano vozlišče. Meri del najkrajših poti v povezani komponenti, ki vsebuje želeno vozlišče. Več najkrajših poti kot gre skozi neko vozlišče, tem bolj centralno je. Centralnost B_i je definirana kot kvocient med številom najkrajših poti skozi vozlišče i in $N(N-1)$, pri čemer je N število vozlišč v omrežju. Identifikacija vozlišč z veliko centralnostjo je zelo pomembna, saj bodo centralna vozlišča v začetni fazi epidemije zelo verjetno okužena in ključna tarča intervencije. Informacijska centralnost je podobna, vendar preišče vse poti med vozlišči, ki lahko vsebujejo tudi kakšno drugo vozlišče in ne samo najkrajše poti. Različne poti so utežene v skladu z obratno vrednostjo njihove dolžine, saj so krajše poti bolj pomembne v procesu širjenja infekcije [9].

3.7 Podgrafi

Stopnje in gručenja predstavljajo nekatere aspekte strukture omrežij na nivoju posameznikov. Če upoštevamo razdalje med vozlišči, dobimo informacije o globalni organizaciji omrežja. Vmesne skale so prav tako na voljo in nam prav tako pomagajo razumeti strukturo omrežja.

Omrežje si lahko predstavljamo kot zbirko podgrafov. Najenostavnejši podgraf je klika, ki je definirana kot skupina več kot dveh vozlišč, pri čemer so vsa vozlišča med seboj povezana v obe smeri. Klika je popolno povezan podgraf. Najmanjši primer je trikotnik. Pojavlja se v omejenem številu primerov, najpogosteje v gospodinjstvih [3].

Milo in sodelavci [20] so med vozlišči v majhnem podgrafu iskali specifične vzorce povezav, imenovane motivi. Statistično gledano se v primerjavi z naključnimi omrežji nekateri motivi pojavljajo bolj pogosto v določenih realnih omrežjih. Razumevanje kompozicije motivov v kompleksnem omrežju lahko zato izboljša napovedi.

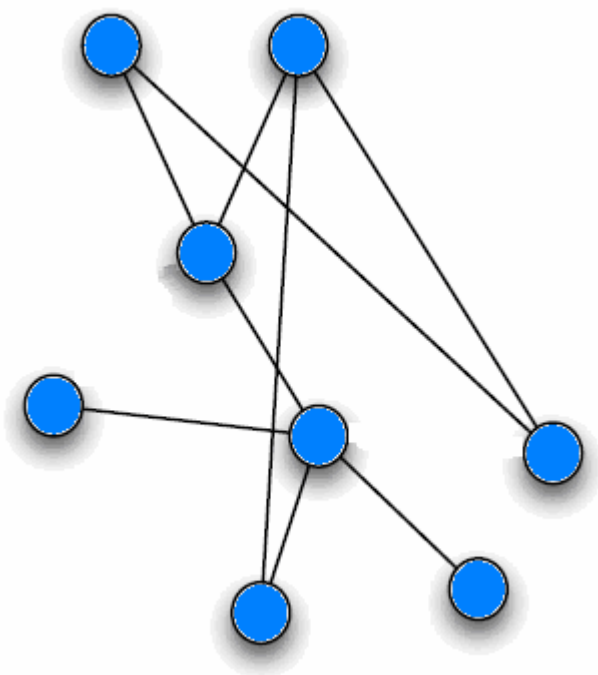
Vse zgornje definicije so obravnavale omrežja, katerih povezave se čez čas ne spreminjajo in so enako utežene. Čeprav smo se ukvarjali s statičnimi omrežji, pa obstaja tudi nekaj nastavitev, ki obravnavajo dinamična. Kot vemo se spolna razmerja spreminjajo tako kot se ustvarjajo in prekinjajo zveze. Po eni strani večina posameznikov živi v monogamiji, tako da velik del omrežja sestavljajo izolirani pari vozlišč. Po drugi strani obstajajo posamezniki, ki so vpleteni v sočasna razmerja. Različne mere so poskušale zajeti to lastnost [17].

3.8 Prikaz metrik na primeru omrežij kanoničnih oblik

Kanonična omrežja pogosto izberemo zaradi matematične priročnosti; možnosti uporabe analitičnih tehnik ter zajema specifičnih lastnosti omrežja.

3.8.1 Naključni graf

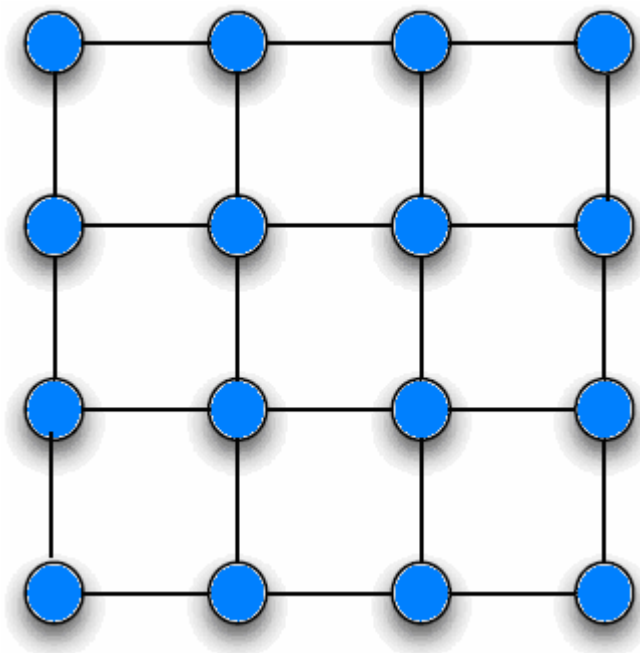
Erdős-Renyi naključni graf je najbolj preučena oblika kanoničnega omrežja. Pari vozlišč v grafu z N vozlišči so neodvisno naključno povezani z verjetnostjo p . To vodi do binomske porazdelitve povezljivosti s povprečjem $(N-1)*p$. Če je N dovolj velik, lahko porazdelitev aproksimiramo s Poissonovo porazdelitvijo s povprečjem $N*p$. Ta porazdelitev povezljivosti je zelo blizu povprečja, kar pomeni, da imajo posamezniki podobno število sosedov. Povezanost grafa je odvisna od vrednosti $N*p$. Če je ta majhna, je omrežje sestavljeno iz velikega števila nepovezanih komponent. Če pa je velika, potem večina območij sestavlja povezano komponento grafa, ki ji pravimo velika komponenta. Za velike N ima naključni graf eno samo veliko komponento če in samo če je $\Phi = N*p$ večji od 1. Velika komponenta tedaj zajema delež z celotne populacije, kjer je z največja rešitev enačbe $z = 1 - \exp(-\Phi z)$. Naključna narava povezav pomeni, da imajo takšna omrežja malo lokalne strukture oz. nizko stopnjo gručenja. Dolžine poti v naključnih omrežjih so relativno kratke in noben posameznik ni posebno pomemben v očeh globalne strukture omrežja [17].



Slika 3: Naključni graf.

3.8.2 Rešetke

Na drugi strani so povezave v modelu z rešetkami močno lokalizirane. Posamezniki se nahajajo na običajni rešetki in so povezani samo z lokalno sosesko. Denimo na pravokotni rešetki so posamezniki povezani s svojimi štirimi najbližjimi sosedi. Takšni povezanosti pravimo Neumannova soseska. Kadar so povezani z osmimi sosedi, govorimo o Moorovi soseski. Ker so povezave lokalizirane, posedujejo rešetke velike vrednosti koeficienta gručenja [26]. Tako kot v primeru naključnih omrežij, tudi tukaj ni superiornih posameznikov, zaradi česar je centralnost majhna.

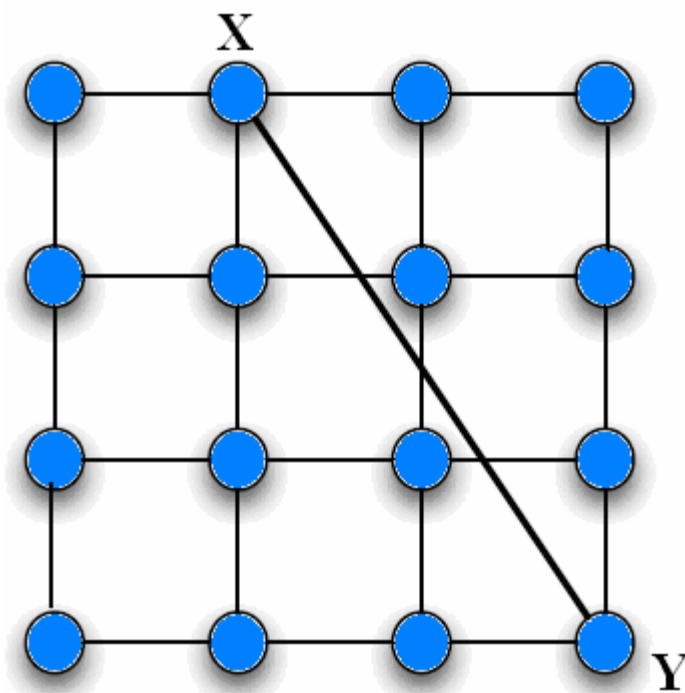


Slika 4: Rešetke.

3.8.3 Majhni svetovi

Na podlagi modela rešetk sta Watts in Strogatz vpeljala omrežja majhnih svetov [26]. Slednja so ustvarjena na podlagi prerazporeditve povezav znotraj omrežja. Vsaka povezava je pregledana in prerazporejena z verjetnostjo ψ . Če je prerazporejena, potem en konec ostane na mestu, drug konec pa se poveže z naključno izbranim vozliščem. Povedano drugače; povezave so dodane med naključno izbranimi pari vozlišč z določeno verjetnostjo. To vodi do modela, ki je na nek način vmesen člen med običajnimi rešetkami in naključnim grafom. Namreč, če je ψ enak 0, gre za običajne rešetke, če pa je ψ enak 1 (vse povezave so razporejene), pa gre za naključni graf. Ko je $0 < \psi \ll 1$, je večina povezav po naravi lokalnih, medtem ko obstaja tudi nekaj povezav dolgega dosega [17]. Watts in Strogatz sta ugotovila, da je potrebnih samo nekaj povezav dolgega dosega, s katerimi malim svetovom dodamo številne lastnosti naključnega grafa. Razdalje poti v

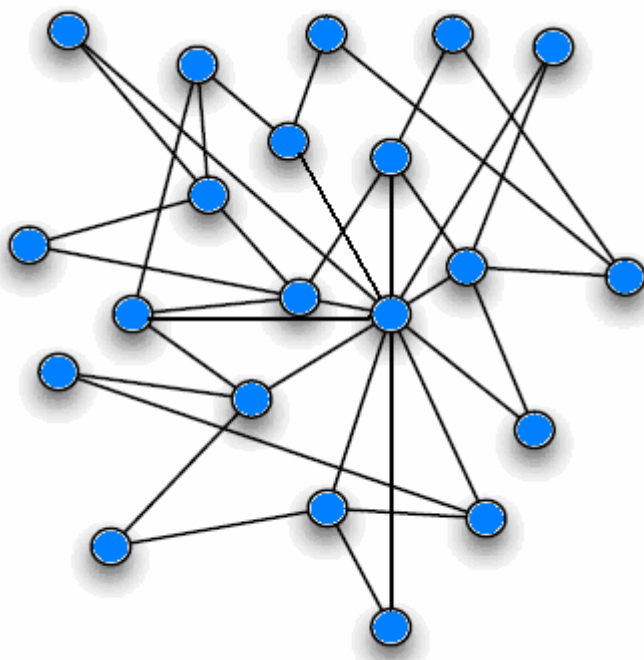
omrežju se hitro zmanjšajo, s tem ko se ψ poveča. V ureditvi majhnih svetov ima omrežje torej kratke poti kot naključni graf in je kljub temu precej lokalno gručen kot rešetke [26].



Slika 5: Majhni svetovi. Povezava med X in Y zmanjša razdaljo med vozliščem v zgornjem levem kotu in vozliščem v desnem spodnjem kotu.

3.8.4 Omrežja brez merila

Porazdelitev povezljivosti majhnih svetov ostaja precej blizu povprečja. To je v nasprotju z zadnjo obliko kanoničnih omrežij, ki jo bomo obravnavali. Gre za omrežja brez merila, ki posedujejo visok nivo heterogenosti v njihovi porazdelitvi povezljivosti. Barabasi in Albert sta predlagala mehanizem nastanka omrežja z prednostnim dodajanjem povezav. K začetnemu številu vozlišč se eno po eno dodajo nova vozlišča. Na vsakem koraku novo vozlišče ustvari m povezav z obstoječimi vozlišči v omrežju. Te povezave se tvorijo naključno, vendar je verjetnost nastanka nove povezave proporcionalna povezljivosti danega vozlišča. Zaradi tega je bolj verjetno, da bodo nove povezave nastale do vozlišč, ki so že tako dobro povezana in postajajo tako še samo »bogatejša«. Proces vodi do zelo heterogene porazdelitve povezljivosti, saj ima večina posameznikov malo kontaktov, medtem ko ima malo posameznikov veliko kontaktov. Pokaže se lahko, da porazdelitev sledi pravilu moči $p_k \sim k^{-3}$ in ima neskončno varianco [17].



Slika 6: Omrežja brez meril imajo zanimivo lastnost, in sicer da ima večina posameznikov malo povezav, medtem ko ima majhno število posameznikov veliko število povezav. Zaradi tega je ta tip omrežja dober za omrežja spolnih prenosov.

4 MODELIRANJE ŠIRJENJA INFEKCIJ NA OMREŽJIH

Modele lahko preučujemo bodisi s pomočjo simulacij ali analitičnih metod.

4.1 Tehnike za simulacijo

Ena največjih prednosti simulacij infekcijskih procesov na omrežjih je ta, da omogoča študijo sistemov, ki so preveč kompleksni za uporabo analitičnih metod. V osnovi ločimo dva glavna tipa simulacijskih modelov. Najbolj pogosto uporabljeni so simulacijski modeli v diskretnem času. V primeru SIR modela se na vsakem časovnem koraku lahko infekcija prenese preko vsake povezave od okuženega do dovzetnega vozlišča z določeno verjetnostjo. Vozlišča se lahko pozdravijo in postanejo imuna na vsakem koraku. Znotraj vsakega koraka se dogodki infekcije in ozdravitve zgodijo sočasno. Algoritmi za diskretne primere niso preveč kompleksni. Namesto, da bi omrežje predstavili kot $N \times N$ polje, pri čemer je N število vozlišč, je bolj učinkovito hraniti seznam sosedov vsakega vozlišča. Nato algoritem obravnava vsakega dovzetnega sosedu okuženega vozlišča zapored in preveri, če se je infekcija prenesla nanj [3].

Alternativni pristop so simulacijski modeli v zveznem času, ki simulirajo serijo stohastičnih markovskih dogodkov. Ko imamo podano stanje sistema, lahko izračunamo porazdelitve verjetnosti naslednjih dogodkov. Naključno usmerjanje teh porazdelitev uporabimo za določitev dogodkov, ki se bodo zgodili naslednji. Stanje sistema se posodobi in proces se ponovi. Ker je takšen postopek računsko zahteven, so se razvile aproksimacije kot je recimo metoda τ -kopice.

Če povzamemo, se pristop v zveznem času bolj sklada z idealnimi standardi infekcijskih modelov, vendar je računsko prezahteven, predvsem v primeru velikih omrežij. Zaradi tega raje izbiramo izvedljivo metodo v diskretnem času.

4.2 Analitični pristop

Je primeren za enostavne modele, ki so direktno numerično integrabilni. Analitični pristopi se delijo v tri široke kategorije. Prvi pristopi izračunajo meje in končne velikosti epidemije za posebna omrežja, drugi izračunajo natančne prehodne dinamike, vključno z epidemijskimi vrhovi in časi vrhov, vendar prav tako zgolj na posebnih omrežjih. Zadnji pristopi pa dajo približek dinamike za veliko različnih vrst omrežij.

4.2.1 SIR model

Če želimo opisati širjenje infekcije v populaciji omrežja, moramo najprej opisati značilnosti in naravo infekcije. To je najlažje storiti v duhu razdrobljenih modelov. Eden takšnih je model SIR, ki smo ga omenjali že na začetku. Osebkke lahko kot rečeno razdelimo med dovzetne (S), okužene (I) in ozdravljene (R). SIR model predpostavlja, da postanejo dovzetni okuženi (in tudi kužni) takoj po infekciji in ob ozdravitvi dosežejo doživljenjsko imunost. SIRS model predpostavlja, da imunost ni večna, SIS pa ozdravljenega takoj spremeni nazaj v dovzetnega. Sledeči nabor diferencialnih enačb se pogosto uporablja za opisovanje širjenja ne-smrtonosnih infekcij tipa SIR v dobro premešani, zaprti homogeni populaciji brez demografije [1]

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta c \frac{SI}{N} \\ \frac{dI}{dt} &= \beta c \frac{SI}{N} - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I.\end{aligned}$$

S, I in R označujejo števila dovzetnih, okuženih in ozdravljenih osebkov. N je velikost celotne populacije in je konstantna. V dobro premešani populaciji je proces prenosa opisan v pojmovanju množičnega učinka (mass action), $\beta c SI/N$. Tukaj c ponazarja število kontaktov na časovno enoto, ki jih ima vsak dovzeten posameznik. Z verjetnostjo I/N sreča okuženega, okužba pa se prenese z verjetnostjo β . Če upoštevamo vse dovzetne torej dobimo $\beta c SI/N$. Okuženi se pozdravijo s konstantno stopnjo γ . Tak opis ozdravljenja pomeni, da je trajanje obolelosti eksponentno porazdeljeno s povprečjem $1/\gamma$. Najpreprostejši opis infekcije predpostavlja, da obstaja konstantna verjetnost β , s katero okužen inficira dovzetnega ob stiku. Ta verjetnost je identična za vsako vozlišče v omrežju. Za simulacijo dolgotrajnejšega obdobja bi nas lahko zanimali nekateri demografski podatki, recimo rojstva in smrti. V tem primeru bi smrti simulirali z odstranitvijo vozlišč iz omrežja in rojstva z dodajanjem vozlišč v omrežje.

4.2.1.1 Osnovno reprodukcijsko razmerje

Osnovno reprodukcijsko razmerje R_0 je eden najpomembnejših konceptov v matematični epidemiologiji. Definirano je kot število sekundarnih okužb, ki jih povzroči povprečen okužen primarni posameznik v sicer popolnoma dovzetni populaciji. Osnovno reprodukcijsko razmerje tako predstavlja kriterij, na osnovi katerega lahko povemo, ali bo v dani populaciji prišlo do epidemije ali ne. V primeru dobro premešane populacije, v

kateri je širjenje infekcije opisano z zgornjim SIR modelom, lahko izpeljemo izraz za R_0 . Ko se infekcija prvič pojavi v populaciji je skoraj vsak posameznik dovzeten. Okuženi posameznik bo v povprečju okužen $1/\gamma$ časa. V tem času sreča c/γ posameznikov. Verjetnost, da okuženi sreča dovzetnega, S/N , je v začetni fazi 1. Ob vsakem srečanju med kužnim in dovzetnim se okužba prenese z verjetnostjo β . Povprečno število sekundarnih infekcij je zato

$$R_0 = \frac{\beta c}{\gamma}.$$

Meja za invazijo je $R_0 = 1$. Če je $R_0 < 1$, bo število novih okužb upadalo in epidemije ne bo, medtem kot $R_0 > 1$ pomeni, da se bo okužba uspešno začela širiti in bo prišlo do izbruha.

4.2.1.2 Končna velikost izbruha

Če je S_0 dana začetna velikost populacije dovzetnih posameznikov, N velikost celotne populacije in R_0 osnovno reprodukcijsko razmerje, potem je število dovzetnih ob koncu izbruha, S_∞ , rešitev enačbe [4]

$$\ln \frac{S_0}{S_\infty} = R_0 \left[1 - \frac{S_\infty}{N} \right]$$

Tedaj je S_∞/N delež dovzetnih, ki uide izbruhu, $1 - S_\infty/N$ pa je delež populacije, ki je bil okužen v teku izbruha.

4.2.2 Primer modela na omrežju

Izračun končne velikosti epidemije je težji problem in ni vedno izvedljiv, vendar za nekaj modelov vseeno obstajajo analitični rezultati. V tem razdelku bomo predstavili osnovno reprodukcijsko razmerje za dani model (Diekmann et al.) [5] ter formulirali enačbi, ki nam povesta točno končno pričakovano velikost glavnega izbruha na omrežju. Struktura omrežja je določena z dvema glavnima predpostavkama, in sicer: (i) vsak posameznik je v kontaktu z natanko k drugimi posamezniki (imenujmo jih znanci); (ii) teh k znancev je naključen vzorec (neskončne) populacije. Po predpostavkah so v deterministični limiti pod-populacije neskončno velike. Iz tega sledi, da imata dva določena osebkata kontakt z verjetnostjo nič. Posledično je tudi verjetnost, da bosta imela dva osebkata kontakt celo dvakrat, enaka nič. Preučujemo lahko vpliv ponavljajočih se kontaktov v skupini znancev na širjenje infekcijske bolezni. Predstavljajmo si osebek, obdan s krogom k znancev, pri

čemer znanci med seboj niso v kontaktu. To pomeni, da je verjetnost, da imata dva znanca skupnega drugega znanca v neskončni populaciji enaka nič. Posameznik lahko torej prejme infekcijo natančno od k znancev, nič več in nič manj. Ugotovimo lahko, kako je epidemija odvisna od velikosti k . Ko so posamezniki sistematično v kontaktu z istimi posamezniki, je verjetnost, da kužen pride v kontakt z že obolelim posameznikom, večja kot sicer in zato je končna učinkovitost infekcije manjša. Če (i) in (ii) na začetku ne bi predpostavili, bi dopuščali, da imajo sosede skupne sosede. Dalje lahko sklepamo, da ima vsak okužen posameznik vsaj enega kužnega ali imunega znanca, ki je bolezen prenesel nanj. α je konstanta in določa kužnost okuženega posameznika. γ je, tako kot pri prejšnjem modelu, parameter pri eksponentno porazdeljeni dobi kužnosti. To pomeni, da ima vsak posameznik pričakovano trajanje okužbe $1/\gamma$.

4.2.2.1 Osnovno reprodukcijsko razmerje

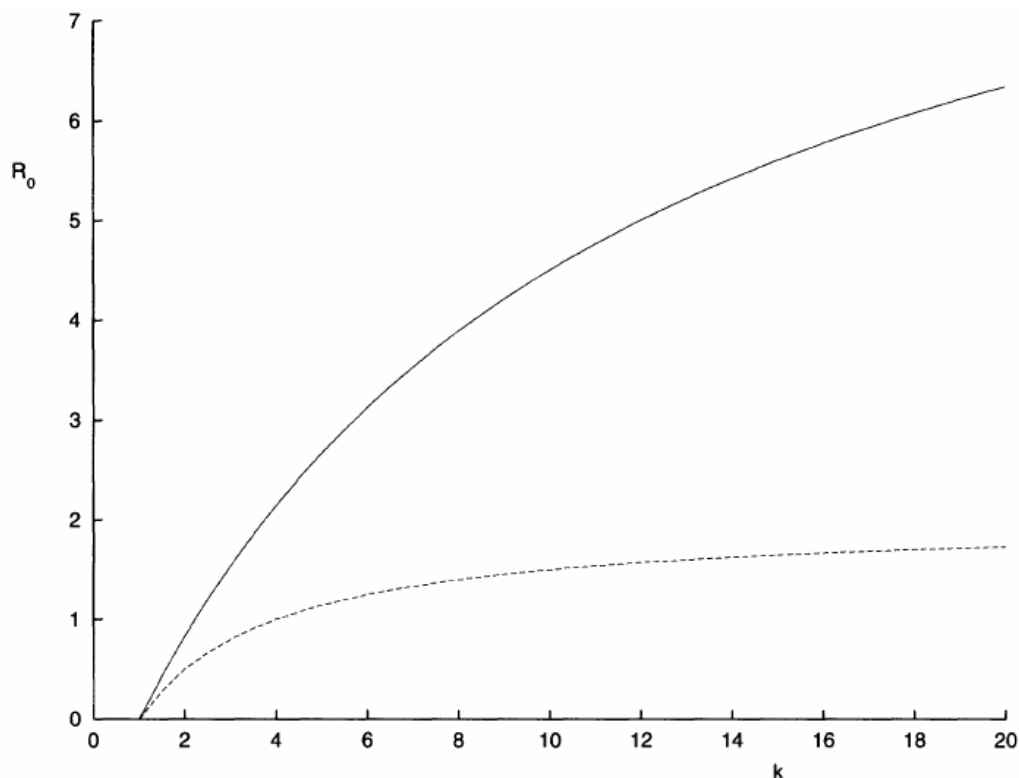
Na začetku izbruha je okužen le en posameznik, zato je osnovno reprodukcijsko razmerje v začetni fazi podano kot:

$$R_0 = (k - 1)Q$$

pri čemer je Q splošna verjetnost prenosa, definirana kot:

$$Q = \frac{\alpha/k}{\gamma + \alpha/k}$$

Ker se vsak okužen posameznik vsako enoto časa ozdravi s stopnjo γ ali pa okuži enega od sosedov s stopnjo α/k , je verjetnost okužbe enaka Q . Iz enačb je razumljivo, da meja za izbruh ($R_0 > 1$) ne more biti dosežena za $k = 2$. Na grafu prikazujemo R_0 kot funkcijo k -ja na primeru eksponentno porazdeljenega infekcijskega obdobja za podane parametre: $Q = (2.4)$, $\alpha = 10\gamma$ in $\alpha = 2\gamma$.



Slika 7: Osnovno reprodukcijsko razmerje je funkcija števila znancev k . Neprekinjen graf velja za $\alpha = 10 \gamma$, črtkan pa za $\alpha = 2 \gamma$. Struktura znancev vedno vodi do zmanjšanja osnovnega reprodukcijskega razmerja.

Vprašamo se lahko, kakšna je minimalna vrednost k -ja, za katerega bo R_0 nad mejno vrednostjo, ko je k neskončno velik? Če vemo, da mora takrat R_0 biti enak 1, lahko vstavimo v enačbo in dobimo $k = 2 \alpha / (\alpha - \gamma)$.

4.2.2.2 Končna velikost izbruha

Oglejmo si še končno velikost izbruha v danem omrežju. Epidemija v demografsko zaprti populaciji bo čez nekaj časa zagotovo izginila, razen če predpostavljamo da je imunost samo začasna. Označimo z s_∞ delež populacije, ki »pobegne« pred infekcijo, potem je $1 - s_\infty$ (relativna) končna velikost epidemije. Izpeljali bomo takšno enačbo, iz katere lahko s_∞ izračunamo. Predpostavimo, da imamo velik graf, v katerem je vsako vozlišče povezano z natanko k drugimi in recimo, da neka povezava povezuje vozlišči A in B. Zanima nas, ali bo A okužil B oz. ali bo A postal okužen? Brez znanja o stanju vozlišča A, je verjetnost za pritrdilen odgovor enaka Q .

Nadalje predpostavimo še, da je izbruhnila velika epidemija. Izberemo poljuben osebek in pogledamo verjetnost, da ni okužen. To lahko določimo tako, da sledimo vozliščem nazaj oz. v nasprotni smeri širjenja z verjetnostjo Q , vse dokler ne prispemo do prvega okuženega osebk (po definiciji je s_∞ enaka verjetnosti, da ne bomo). Proces sledenju

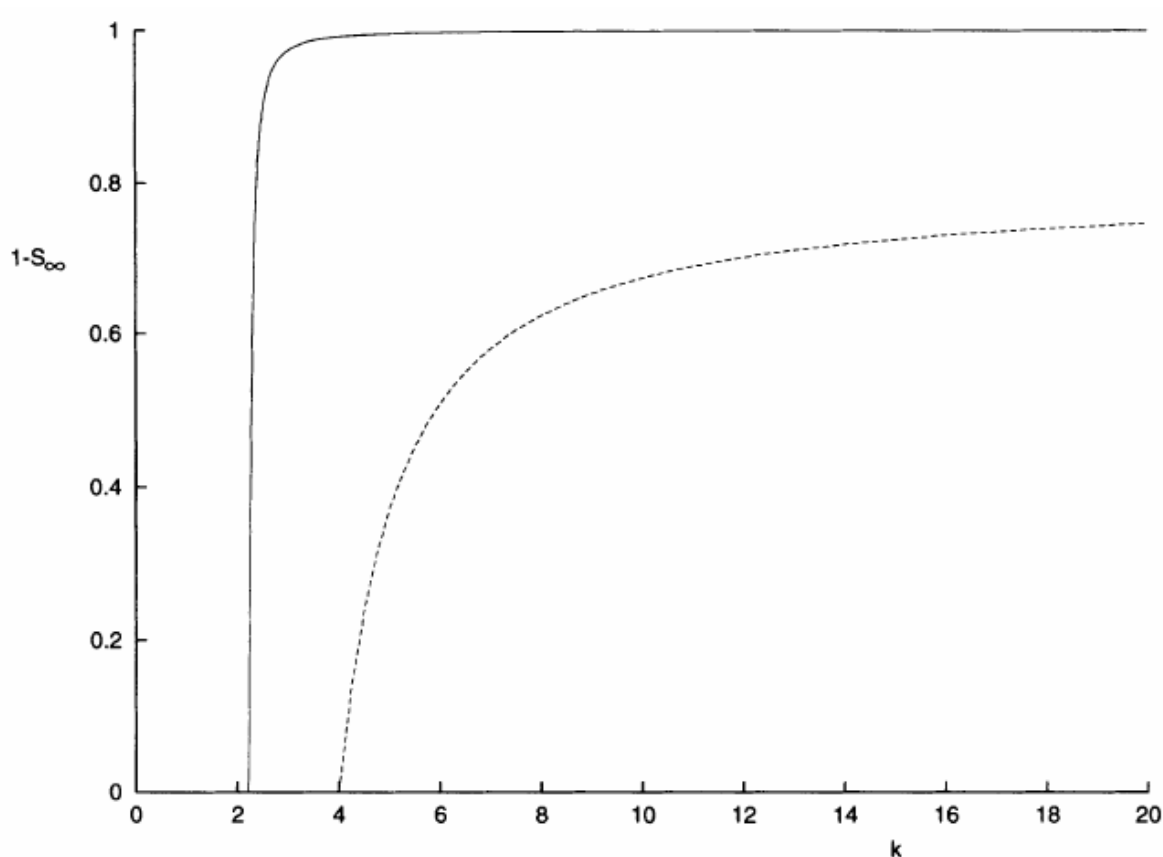
vozlišč nazaj lahko opišemo z procesom razvejanja in ker je s_∞ enak verjetnosti, da proces razvejanja izumre, čakamo na ta dogodek. Zato s_∞ zapišemo kot:

$$s_\infty = (1 - Q + \pi Q)^k.$$

kjer je, za $R_0 > 1$, $\pi \in (0,1)$ rešitev enačbe:

$$\pi = (1 - Q + \pi Q)^{k-1}.$$

Na spodnjem grafu vidimo s_∞ kot funkcijo števila znancev k . Zamik v poziciji kritične vrednosti je odvisen od α / γ .



Slika 8: delež populacije, ki "pobegne" pred infekcijo kot funkcija števila znancev k .

4.3 Primerjava analitičnih modelov s simulacijo

Dinamične sisteme, ki temeljijo na diferencialnih enačbah, lahko primerjamo s stohastičnimi simulacijami na primernih omrežjih. Pri primerjavi pa je potrebna previdnost. Najprej moramo pojasniti, kdaj se gladke deterministične krivulje in grobe trajektorije simulacij ujemajo, oziroma kdaj kažejo enako sliko. Natančnost rezultatov

prvih modelov predpostavlja, da sta število kužnih osebkov in velikost omrežja velika, zato je zgodnje obnašanje simulacij nekoliko drugačno in pod vplivom stohastičnih učinkov. Poleg tega obstajata dva dodatna izvora odstopanja med analitičnimi modeli in simulacijami. Pri slednjih je kot prvo pomembno zadostno število izvedenih simulacij in kot drugo velikost omrežja. Če povečamo število vozlišč, bo napovedani interval, v okviru katerega infekcijska krivulja pade, manjši, vendar pa lahko po drugi strani simulacija postane preveč računsko zahtevna [3].

V splošnem je vsak model ustvarjen za drugačno aplikacijo. Modeli, ki se optimalno odzovejo v enem kontekstu, se lahko zelo slabo v drugem. Učinkovitost danega modela bo v prvi vrsti odvisna od sistema diskretnega omrežja.

4.4 Vpliv heterogenosti na dinamiko epidemije

Heterogena omrežja moramo obravnavati s previdnostjo. V primeru dobro premešane populacije lahko pokažemo, da za osnovno reprodukcijsko razmerje velja tudi sledeča formula:

$$R_0 = T \left(\langle k \rangle - 1 + \frac{\text{Var}(k)}{\langle k \rangle} \right).$$

T je prenosljivost oz. verjetnost prenosa infekcije med kužnim in dovzetnim v celotni dobi kužnosti obolelega. Kot vidimo ta izraz vključuje tudi varianco porazdelitve stopnje oz. porazdelitev povezljivosti, ki smo jo definirali v poglavju 3.2. Tako definirano reprodukcijsko razmerje je torej v odvisnosti od heterogenosti omrežja. Opazimo lahko podobnost med tem rezultatom in formulo za povprečno povezljivost sosedov posameznika v primeru sorazmernega mešanja, ki je: $\langle k \rangle + \text{Var}(k)/\langle k \rangle$. Vrednost R_0 ne odseva več aritmetične sredine v številu sekundarnih infekcij. V heterogenih populacijah moramo namreč besedo »povprečje« v verbalni definiciji osnovnega reprodukcijskega razmerja primerno definirati [17].

Prisotnost variance ima presenetljiv vpliv na širjenje infekcije v omrežjih brez merila (glej poglavje 3.8.4.). Osnovno reprodukcijsko razmerje je neskončno vedno, kadar prenosljivost ni enaka nič. Infekcija se lahko razširi na omrežju brez merila že takrat, ko obstaja majhna verjetnost prenosljivosti. Vendar opozorimo, da takšen izid predvideva neskončno varianco v porazdelitvi povezljivosti, za kar bi moralo biti število vozlišč neskončno. Vsako realno omrežje lahko ima končno število vozlišč, posledično končno varianco in zato v omrežju brez merila obstajajo epidemijske mejne vrednosti. Bodo pa te mejne vrednosti dosežene že za manjše verjetnosti prenosljivosti, kot bi bile sicer na ustreznih homogenih omrežjih.

Vpliv heterogenosti je že dolgo poznan v primeru SPB. Epidemiologi so ugotovili, da imajo določeni deli družbe kot so visoko spolno aktivni posamezniki (npr. prostitutke) veliko večjo tveganje za infekcijo kot preostali del populacije. Takšne ključne skupine so odgovorne za velik del primerov oz. prenosov. Razširjenost infekcije je visoka znotraj ključne skupine in nizka v splošni populaciji. V številnih primerih se infekcija ne bi širila ali obstajala brez ključnih skupin. Heterogenost v populaciji vodi do tega, da je osnovno reprodukcijsko razmerje R_0 večje od 1.

Heterogenost v situacijah sorazmernega mešanja tako pospešuje širjenje infekcije v primerjavi z ustreznimi homogenimi nastavitvami. Če primerjamo dve nastavitvi z enako vrednostjo R_0 opazimo, da heterogenost vodi do milejših izbruhov ali manjše razširjenosti infekcije v populaciji, saj je infekcija skoncentrirana okoli visoko povezanih posameznikov.

4.5 Vpliv drugih lastnosti omrežja na dinamiko epidemije

Lokalna prostorska struktura in klike upočasnijo širjenje infekcije. Prisotnost klik pomeni omejeno število možnosti prenosov. Če si okužena osebka delita več skupnih sosedov, bo posledično prišlo da manjšega števila sekundarnih infekcij. V okviru koeficienta gručenja ϕ , ki smo ga spoznali v poglavju 3.5., prisotnost klik zmanjšuje vrednost osnovnega reprodukcijskega razmerja in resnosti epidemije. Denimo omrežja navadnih rešetk imajo visoko stopnjo gručenja, kar vodi do počasnega širjenja infekcije. Se pa širjenje bliskovito poveča, če dodamo zgolj nekaj povezav dolgega dosega (omrežja majhnih svetov). Ko se delež povezav dolgega dosega povečuje, se hitrost širjenja približuje tisti, ki je značilna za naključen graf.

Natančnejše raziskovanje takšnih učinkov je vse prej kot enostavno, saj vključuje lastnosti, ki so ponavadi izpuščene zaradi uporabe analitičnih pristopov. Zaradi tega so se razvile aproksimacijske metode kot je npr. aproksimacijski pristop temelječ na parih posameznikov (pair approximation approach). V dobro premešanem SIR modelu moramo za opis prenosa poznati samo števila dovzetnih, kužnih in imunih posameznikov. V nastavitvi z omrežjem pa lahko verjetnosti prenosov opišemo v okviru konfiguracije parov posameznikov. To pomeni, da poznavanje števila dovzetnih in kužnih ne zadostuje, pač pa moramo vedeti tudi, koliko dovzetnih je povezanih s temi kužnimi. Pristop parov vključuje konstrukcijo diferencialnih enačb, ki opisujejo kako se število različnih tipov parov (recimo pari dovzetnih-kužnih) spreminja v času [17].

Spomnimo se pomena ključnih skupin iz prejšnjega poglavja. Njihov učinek se lahko spreminja z vzorcem mešanja v populaciji. Če je mešanje asortativno (poglavje 3.4.), potem bodo imeli posamezniki znotraj skupine verjetnejše stike med seboj in bodo verjetneje formirali klike. V primeru omrežja spolnih razmerij igra pri hitrosti širjenja poglobitveno vlogo prisotnost več sočasnih razmerij. Če bi vsi posamezniki živeli v monogamiji, potem bi kužen okužil samo enega posameznika v času njune zveze. Nadaljnji prenosi bi se lahko zgodili samo ob ločitvah in formacijah novih zvez. Kljub temu, da je širjenje v teh obdobjih upočasnjeno, pa sočasna razmerja omogočajo širjenje infekcije od para do para brez potrebnega čakanja. Da sočasnost podpira širjenje infekcije, je bilo potrjeno tako z numeričnimi metodami, kot tudi z pristopom parov.

4.6 Nadziranje infekcije in učinek cepljenja

Širjenje infekcije lahko poskušamo kontrolirati s številnimi ukrepi kot so izolacija, karantena in zdravljenje z zdravili. V tem poglavju se bomo podrobneje posvetili uporabi cepiv. Pri tem bomo imeli v mislih učinek idealnega cepiva, ki onemogoča, da bi cepljena vozlišča zbolela ali prenesla infekcijo naprej (torej so izločena iz omrežja). V realnosti cepiva niso popolna, saj vsak ne postane imun, ali pa je imunost samo delna.

Za dobro premešane SIR modele obstaja kritični delež cepljenja p_c , podan z:

$$p_c = 1 - 1/R_0$$

Cepljenje vsaj takega deleža oz. dela populacije zagotavlja izkoreninjenje infekcije, če ta že obstaja oz. preprečuje, da bi infekcija izbruhnila v naivni populaciji. Intuitivni zaključek rezultata je ta, da je težje zatreti visoko infekcijsko bolezen kot pa manj infekcijsko.

Ne preseneča nas že odkrito dejstvo, da ima struktura omrežja velik vpliv na kontrolo infekcije. Anderson in May [1] sta pokazala, da je enotno cepljenje, v katerem so posamezniki cepljeni brez obzira na heterogenost vedno manj učinkovito od tarčnega cepljenja in da optimalna strategija cepljenja vključuje cepljenje tistih z največjim tveganjem. V kontekstu SPB to pomeni, da morajo biti kontrolni ukrepi bolj usmerjeni proti ključnim skupinam kot pa celotni populaciji. To je razumljivo, saj so ključne skupine odgovorne za ohranjanje infekcije in predstavljajo osnovo za številne javno-zdravstvene politike. Njuni rezultati v okviru omrežij brez merila so pokazali, da je enotno cepljenje popolnoma neučinkovito, saj ima naključno izbran posameznik v omrežju brez merila majhno število sosedov. Odstranitev takšnih osebkov iz omrežja ima majhen vpliv na strukturo. V nasprotju s tem pa odstranitev visoko povezanih posameznikov z tarčnim cepljenjem hitro vodi do situacije, v kateri se infekcija ne more širiti. Težava z tarčnim

cepljenjem je v tem, da zahteva identifikacijo posameznikov, ki so visoko povezani. Eden izmed zanimivih pristopov [2] uporabi prej omenjeno dejstvo, da imajo naključno izbrani sosede nekega posameznika višjo povezljivost kot naključno izbrani osebek. Pokazali so, da je kontrolna strategija, ki temelji na cepljenju naključno izbranih sosedov učinkovitejša od enotnega cepljenja.

Nadzorni ukrepi lahko uporabijo lokalno prostorsko strukturo, zlasti v zgodnjih fazah epidemije. Če so prenosi lokalne narave, se izplača skoncentrirati na središče in okolico izvora. Primer tega je obročno cepljenje (ring vaccination), s katerim obdamo okolico geografsko lokaliziranega izbruha, podobno kot gasilci obdajo gozdni požar. Lokalni nadzorni ukrepi postajajo čedalje zahtevnejši s tem ko se infekcija razširi izven dane regije. Učinki majhnih svetov imajo poglavitni vpliv na uporabo lokalnih nadzornih strategij, razen če imamo zagotovilo, da se prenosi dolgih dosegov ne morejo pojaviti. Tako so recimo v Veliki Britaniji v času slinavke in parkljevke prepovedali prenose živali med farmami. V kontekstu človeškega sveta medcelinski poleti zmanjšujejo celoten planet na raven majhnega sveta, zato bi bilo zanašanje na lokalne nadzorne strategije, brez strogih potovalnih nadzorov, nespametno.

5 DISKUSIJA

Omrežja igrajo pomembno vlogo pri razumevanju epidemioloških procesov. Omejitve prenosov na omrežje v primerjavi s celotno populacijo upočasnijo in zmanjšajo širjenje infekcije, zato je pomembno poznavanje strukture omrežja. Številne metode nadzora (kot recimo sledenje kontaktom ali pa obročno cepljenje) so lahko natančno zajete in modelirane zgolj z pristopi, ki temeljijo na omrežjih. Orodja za modeliranje omrežij omogočajo študije zahtevnejših posegov in omogočajo preizkušanje različnih strategij v umetnih okoljih.

Uporaba idealiziranih omrežij in aproksimacijskega pristopa parov je pokazala več razlik med standardnimi modeli dobro premešanih populacij in širjenjem bolezni po omrežjih. Cilj takšnih pristopov bi bil razvoj intuitivnega razumevanja na omrežju temelječe epidemije in učinkov strukture omrežja. Glavni cilj je zbirka robustne statistike za omrežja, ki bi nam omogočala napovedovanje epidemijske dinamike tudi takrat, ko je struktura populacije vse prej kot idealno dobro premešana.

Večina omrežij, ki smo jih obravnavali je bila statičnih, pri katerih so povezave enakih moči in so posamezniki zato povezani z enako stopnjo prenosljivosti. Jasno je, da se omrežja kontaktov v času spreminjajo in da imajo povezave različne uteži. Čeprav je simulacija infekcije na uteženih in časovno odvisnih omrežjih izvedljiva pa ni jasno, kako bi obstoječe lastnosti omrežij in analitične pristope razširili do več-dimenzijskih omrežij. Kljub temu, da je statičnost v kontradikciji z intuitivnim dojetjem človeških interakcij, pa to pri takšnih omrežjih za modeliranje epidemije ni nujno problematično. Če je število v spremembi kontaktov med ljudmi majhno oz. izmenjevanje novih stikov počasno glede na časovno skalo patogena, potem se bo omrežje zgolj malo spremenilo med epidemično fazo infekcije. To je načeloma res, kadar povezave predstavljajo bližnja socialna, družinska ali spolna razmerja. Ker se lahko obnašanje populacije izrazito spremeni kot posledica izbruha infekcije, to še vedno ostaja pomemben izziv za prihodnost.

Da bi katerakoli metodologija imela vsebinsko uporabo je pomembno, da poznamo učinkovite protokole za zbiranje podatkov, kot tudi statistične tehnike za obdelavo teh. Včasih se zgodi, da imamo opravka z populacijami, katerih stike lahko zlahka sledimo in beležimo (tako kot v primeru slinavke in parkljevke pri živini v Veliki Britaniji). Glede na to, da je podatke o stikih pogosto veliko težje dobiti in je pridobivanje podatkov skoraj vedno omejeno, moramo pazljivo načrtovati sheme vzorčenja. V okviru tega nas čaka še veliko dela, saj moramo določiti, kateri podatki so potrebni za zadovoljivo karakterizacijo omrežja in epidemiološko modeliranje. Kot rečeno, nekatere lastnosti lahko razberemo že iz poznavanja vzorca posameznikov (včasih tudi njihovih sosedov). Po drugi strani pa so

nekatero lastnosti po naravi bolj globalne in četudi poznamo lokalno strukturo, moramo še vedno najti ustrezno shemo vzorčenja in velikost vzorca za natančen opis omrežja.

Natančna narava modelov, temelječih na omrežjih, ima torej tako prednosti kot tudi slabosti. Med tem, ko dajo precej realistično sliko širjenja infekcij, povzroča njihova kompleksnost težave pri analizi. Čeprav pristop z omrežji raziskovalci uporabljajo že nekaj časa, je šele nedavni razvoj računalniške moči omogočil izvajanje simulacij na večjih omrežjih.

6 ZAKLJUČEK

V naslednjih točkah bomo na kratko povzeli pomembnejše ugotovitve naloge.

Pridobivanje podatkov o strukturi omrežja je lahko problematično. V študijah so se zvrstili poskusi pridobivanja podatkov s sledenjem stikov z izpraševanjem, z Bluetooth telefoni, s tasmanskimi vrabi, z dokumentiranjem kroženja denarja, pretoku letalskih potnikov in gibanjem živine med farmami v Veliki Britaniji. Prav slednja se lahko pohvali z enim največjih in najcelovitejših setov podatkov o omrežju. Žal pa ne moremo potegniti jasnega konsenza med različnimi vrstami omrežij, saj so se različne študije ukvarjale z različnimi boleznimi, ki imajo različne prenašalne poti. Kakorkoli, razberemo lahko tri ključne komponente epidemioloških omrežij; heterogenost v številu kontaktov, tako da imajo nekateri posamezniki večje tveganje za okužbo oz. prenos infekcije; gručenje kontaktov, tako da imajo posamezniki znotraj iste skupine močnejše in pogostejše stike; upoštevanje prostorske razporeditve, tako da se kontakti običajno pojavljajo lokalno, možni pa so tudi kontakti na dolgi doseg (omrežja majhnih svetov, ki v tem pogledu predstavljajo korak k realnosti).

Z metrikami opisujemo strukturo omrežij. Kot pomembnejšo izpostavimo povezljivost omrežja. Ta je enaka številu sosedov, ki jih ima nek posameznik na grafu. Ker je pri vsakem posamezniku različna, raje govorimo o porazdelitvi stopnje. Je ena najpomembnejših poti za določitev omrežja, saj naravno opisuje posameznikov potencial za prejetje in prenos infekcije. V okviru tega omenimo še asortativno mešanje, ki je pristranskost v korist povezav med vozlišči s podobnimi lastnostmi. Opisuje situacije, v katerih bodo posamezniki z večjo verjetnostjo v stiku s sebi podobnimi posamezniki.

V primeru SPB je povezljivost enaka številu spolnih partnerjev. To pomeni, da se močno spolno aktivni posamezniki navadno združujejo z drugimi močno spolno aktivnimi in obratno. Na tem mestu spomnimo na zanimivo lastnost omrežja brez meril, in sicer da ima večina posameznikov malo povezav, medtem ko ima majhno število posameznikov veliko število povezav. Zaradi tega je ta tip omrežja dober za omrežja spolnih prenosov. Poleg tega sočasna spolna razmerja občutno povečajo stopnjo širjenja med zgodnjo fazo epidemije in možnost invazije v omrežju s takšnimi predpostavkami je zelo velika. Zato je pomembno identificirati osebnike z velikim številom spolnih partnerjev in na njih izvajati intervencijske ukrepe kot je recimo tarčno cepljenje. Tarčno cepljenje v kombinaciji z socialnim distanciranjem bi bilo učinkovito tudi v primeru širjenja pandemične gripe iz SV Azije v Evropo in ZDA. Po drugi strani je cepljenje celotne populacije učinkovitejše od tarčnega cepljenja takrat, kadar je v populaciji majhna ali ničelna imunost (kot v primeru črnih koz).

V matematični epidemiologiji sta poleg metrik pomembni še dve količini. Osnovno reprodukcijsko razmerje R_0 je število sekundarnih okužb, ki jih povzroči povprečen okužen primarni posameznik v sicer popolnoma dovzetni populaciji. Predstavlja kriterij, na osnovi katerega lahko povemo, ali bo v dani populaciji prišlo do epidemije ali ne. R_0 lahko izračunamo v kontekstu modela in je pomemben pri načrtovanju kontrolnih ukrepov. Končna velikost izbruha je težji problem, vendar se jo kljub temu v določenih primerih da določiti, kar smo prikazali na klasičnem SIR modelu ter modelu širjenja infekcije na omrežju, obravnavanem v Diekmann et al.

7 LITERATURA

1. R. M. Anderson, R. M. May, *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford, 1991.
2. R. Cohen, S. Havlin, D. Ben-Avraham, Efficient immunization strategies for computer networks and populations. *Phys. Rev. Lett.* 91 (2003).
3. L. Danon, A. P. Ford, T. House, C. P. Jewell, M. J. Keeling, G. O. Roberts, J. V. Ross, M. C. Vernon, Networks and the Epidemiology of Infectious Disease, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* (2011), 2-37.
4. O. Diekmann, H. Heesterbeek, T. Britton, *Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics: (Princeton Series in Theoretical and Computational Biology)*, prva izdaja. Princeton University Press, Princeton, 2012.
5. O. Diekmann, M. C. M. Jong, J. A. J. Metz, A deterministic epidemic model taking account of repeated contacts between the same individuals. *Journal of applied probability* 35 (1998), 448-462.
6. N. Eagle, A. Pentland, Reality mining: sensing complex social systems. *Personal and Ubiquitous Computing* 10 (2006), 255-268.
7. S. Eubank, H. Guclu, V. S. Anil Kumar, M. V. Marathe, A. Srinivasan, Z. Toroczka, N. Wang, Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature* 429 (2004), 180-184.
8. N. M. Ferguson, D. A. T. Cummings, C. Fraser, J. C. Cajka, P. C. Cooley, D. S. Burke, Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 442 (2006), 448-52.
9. A. C. Ghani, G. P. Garnett, Risks of acquiring and transmitting sexually transmitted diseases in sexual partner networks. *Sex. Trans. Dis.* 27 (2000), 579-87.
10. A. C. Ghani, J. Swinton, G. P. Garnett, The role of sexual partnership networks in the epidemiology of gonorrhoea. *Sexually Transmitted Diseases* 24 (1997), 45-56.
11. R. Hamede, J. Bashford, H. McCallum, M. Jones, Contact networks in a wild Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*) population: using social network analysis to reveal seasonal variability in social behaviour and its implications for transmission of devil facial tumour disease. *Ecology Letters* 12 (2009), 1147-1157.
12. L. Hufnagel, D. Brockmann, T. Geisel, Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (2004), 15124-9.
13. R. J. Kenneth, C. G. Ray, *Sherris Medical Microbiology*, četrta izdaja. McGraw Hill, New York, 2004.
14. W. O. Kermack, A. G. McKendrick, A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. A* 115 (1927), 700-721.

15. I. Z. Kiss, D. M. Green, R. R. Kao, The network of sheep movements within Great Britain: network properties and their implications for infectious disease spread. *Journal of the Royal Society Interface* 3 (2006), 669-677.
16. A. S. Klovdahl, Social networks and the spread of infectious diseases: the AIDS example. *Social science & medicine* 21 (1982), 1203-16.
17. A. L. Lloyd, S. Valeika, Network models in epidemiology: An overview. *Complex Population Dynamics: Non-Linear Modeling in Ecology, Epidemiology and Genetics*. World Scientific (2007).
18. I. Longini, A. Nizam, S. Xu, K. Ungchusak, W. Hanshaworakul, D. Cummings, M. Halloran, Containing pandemic influenza at the source. *Science* 309 (2005), 1083-1087.
19. M. Marolt-Gomišček, *Infekcijske bolezni*, druga izdaja. Tangram, Ljubljana, 2002.
20. R. Milo, S. Shen-Orr, S. Itzkovitz, N. Kashtan, D. Chklovskii, U. Alon, Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science* 298 (2002), 824.
21. M. Molloy, B. Reed, A critical-point for random graphs with a given degree sequence. *Random Structures and Algorithms* 6 (1995), 161-179.
22. M. Molloy, B. Reed, The size of the giant component of a random graph with a given degree sequence. *Comb. Probab. Comput.* 7 (1998), 295-305.
23. M. Morris, M. Kretzschmar, Concurrent partnerships and the spread of HIV. *AIDS* 11 (1997), 641-648.
24. M. E. J. Newman, Assortative mixing in networks. *Phys. Rev. Lett.* 89 (2002).
25. M. C. Vernon, M. J. Keeling, Representing the UK's cattle herd as static and dynamic networks. *Proceedings of the Royal Society B* 276 (2009), 469-476.
26. D. J. Watts, S. H. Strogatz, Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393 (1998), 440-2.
27. J. Wylie, A. Jolly, A, Patterns of chlamydia and gonorrhoea infection in sexual networks in Manitoba, Canada. *Sex Transm Dis* 28 (2001), 14-24.

