

VU Research Portal

Rich dynamics in multi-strain models: Non-linear dynamics and deterministic chaos in dengue fever epidemiology

Aguiar Freire dos Santos, M.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Aguiar Freire dos Santos, M. (2012). *Rich dynamics in multi-strain models: Non-linear dynamics and deterministic chaos in dengue fever epidemiology*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Rijk dynamisch gedrag in multi-varianten modellen: niet-lineaire dynamiek en deterministisch chaos in knokkelkoorts epidemiologie

Sinds mensenheugenis hebben infectie ziekten geleid tot slepende ziektes en vroegtijdige sterfte onder grote delen van de wereld bevolking, leidend tot grote sociale en economische problemen. Vele factoren hebben bijgedragen tot het in stand houden en de toename van infectie ziekten: demografisch factoren, politieke, sociale en economische veranderingen, verandering van de gezondheidszorg, enz. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), zijn ze wereldwijd de tweede doodsoorzaak na hart en vaat ziektes WHO (2010). De laatste jaren zijn wiskundige modellen belangrijke gereedschappen geworden voor het verkrijgen van kennis over infectieziekten en hebben ze bijgedragen aan de grote vooruitgang in het maken van strategieën voor het beheersen van ziektes, bijvoorbeeld bij het opzetten van vaccinatie programma's.

Knokkelziekte (Eng. dengue) is een door muggen, de tijgermug, overgedragen virale infectieziekte. Deze ziekte is in de laatste jaren een groot internationaal gezondheidsprobleem geworden en een belangrijke ziekte en sterfte bron in (sub)tropische gebieden. Knokkelkoorts wordt veroorzaakt door vier antigeen verschillende virussen, bekend als dengue-varianten DENV 1, DENV 2, DENV 3 en DENV 4. Infectie met één serotype geeft levenslange immuniteit voor slechts dat serotype en maar tijdelijke immuniteit voor de andere serotypes. Tijdens de reactie op de infectie worden antilichamen gegenereerd. Gedurende drie tot negen maanden is het niveau van de antilichamen voldoende is om bescherming te bieden tegen infectie door een ander, maar gerelateerd, serotype.

Er zijn twee varianten van de ziekte: knokkelkoorts (dengue fever (DF)) een vorm zonder fatale afloop en hemorrhagische knokkelkoorts (dengue hemorrhagic fever (DHF)) die tot een shock kunnen leiden, bekend als een “dengue shocksyndroom” (DSS) vaak met fatale afloop.

Epidemiologische studies wijzen erop dat de hemorrhagische dengue eerder

optreedt door een tweede infectie bij iemand die eerder een knokkelkoorts-aanval door een ander knokkelkoorts-virus heeft doorgemaakt. Een proces beschreven als “antibody-dependent enhancement” (ADE) is hiervoor verantwoordelijk. Daarbij kunnen de antilichamen die tijdens een eerdere infectie door een ander serotype aangemaakt zijn, niet neutraliseren maar zelfs de nieuwe infectie verergeren.

De behandeling van de milde vorm is alleen symptomatisch en ondersteunend. De ernstige vorm vereist daarentegen veel aandacht waarbij de patiënt voldoende moet drinken, en eventueel extra vocht moet krijgen via een infuus. Er bestaat nog geen vaccin tegen knokkelkoorts omdat een beschermende immununreactie gestimuleerd moet worden voor de vier serotypes. Meerdere kandidaten, zoals tetravalent vaccines, zijn op dit moment in verschillende stadia van ontwikkeling.

Tot nu toe is voorkoming van muggenbeten de enige mogelijke preventieve bestrijdingsmaatregel tegen verspreiding van de ziekte. Muggenbeten kunnen worden voorkomen door bijvoorbeeld het dragen van bedekkende kleding, het verwijderen van mogelijke besmettingshaarden zoals schoon stilstaand water waar de muggen bij voorkeur hun eitjes in leggen en het gebruik van verdelingsmiddelen tegen de muggen.

Wiskundige modellen zijn een interessant gereedschap geworden voor het leren begrijpen van de epidemiologie en dynamica van infectieziekten. Verschillen deterministische compartimentsmodellen, zoals de SI en SIR modellen, worden gebruikt voor het beschrijven van het verloop van ziektes in een populatie. In het SIR model wordt onderscheid gemaakt tussen drie klassen: vatbaar (Susceptible), besmettelijk (Infected) en genezen (Recovered). De aantallen personen in de verschillende klassen vormen de toestandsvariabelen van het model. Een belangrijke parameter is de infectiviteit of infectiekracht die het tempo aangeeft waarmee een persoon die vatbaar is voor de betreffende besmettelijke ziekte, besmet wordt en de genezingsnelheid gelijk aan de reciproke van de infectieduur. Dit model kan gebruikt worden als er levenslange immuniteit is en waarbij de infectiebesmetting overgedragen wordt van mens op mens: de vatbaren worden geïnfecteerd en besmettelijk en daarna weer beter. Men kan dit model ook zo uitbreiden dat na een immuniteitsperiode tijdelijk genezen personen weer vatbaar worden.

Bij meerdere vormen van de ziekte worden in het algemeen andere uitbreidingen van de SIR-modellen gebruikt. Bijvoorbeeld, om de verschillen tussen de eerste knokkelkoorts infectie veroorzaakt door één variant van de virus en een tweede infectie door een andere variant te bestuderen zijn twee-varianten SIR-modellen gebruikt. Modellen voor interacties tussen meerdere varianten met ADE maar zonder een tijdelijke immuniteitsperiode voor andere varianten hebben deterministisch chaotisch gedrag laten zien waarbij de bijdrage aan de infectiekracht van de tweede infectie veel groter was dan die van de

eerste infectie. Uitbreiding met een tijdelijke cross-immuniteitsperiode geeft een nieuw type chaotisch gedrag bij biologisch realistische parameterwaarden voor de infectiekracht voor de tweede infectie.

In dit proefschrift worden meerdere uitbreidingen van het klassieke één-variant SIR populatie model bestudeerd. Deze modellen zijn van toepassing voor het bestuderen van een knokkelkoorts epidemiologie met het kenmerkend ADE fenomeen. We zijn geïnteresseerd in een minimalistisch model waarbij tenminste twee varianten nodig zijn om de verschillen tussen de eerste en een tweede infectie te kunnen beschrijven. In het model worden voor twee populaties de volgende klassen onderscheiden. Personen kunnen vatbaar zijn voor beide varianten zonder ooit geïnfected geweest te zijn, besmettelijk van de eerste infectie en besmettelijk van een tweede infectie waarbij de persoon al een keer besmet geweest is door infectie met de andere variant en volledig genezen. De uitbreiding van bestaande knokkelkoorts modellen met een tijdelijke cross-immuniteit laat een rijk dynamisch gedrag zien met deterministische chaos voor biologisch realistische parameterwaarden waarbij de infectiekracht van de tweede infectie juist iets kleiner is dan die van de eerste infectie.

In Hoofdstuk 1 worden de eigenschappen van het basale SIR epidemiologisch model voor infectie ziekten beschreven met daarbij een overzicht van de analyse van het dynamisch gedrag, zoals het identificeren van drempels voor het uitbreken van de ziekte. Daarbij wordt ook meteen de terminologie ingevoerd. Deze resultaten worden daarna gegeneraliseerd voor geavanceerdere knokkelkoorts epidemiologie modellen.

In Hoofdstuk 2 wordt het twee-varianten SIR-type model voor knokkelkoorts epidemiologiën geformuleerd. Hoofdstuk 3 geeft een gedetailleerde bifurcatie analyse van het knokkelkoorts model in termen van de ADE parameter, een maat voor de relatieve bijdrage van een tweede infectie ten opzichte van die van de eerste infectie en daarnaast de lengte van de tijdelijke immuniteit voor een andere variant.

Hoofdstuk 4 behandelt de invloed van seizoensinvloeden waarbij tweede infecties met tijdelijke cross-immuniteit mogelijk zijn. Waarnemingen van incidenties van knokkelkoorts suggereren dat seizoensinvloeden maar ook de import van ziektes via geïnfectede personen mede bepalend zijn voor het dynamisch gedrag van knokkelkoorts incidenties. Verschillende scenario's: resp. geen, lage en sterke seizoensinvloeden met import via geïnfectede personen, worden bestudeerd. Deze uitgebreide modellen laten complexe dynamiek zien die kwalitatief goed overeenstemt met waarnemingen over DHF gevallen. Personen die voor de tweede keer besmet zijn hebben namelijk meer kans in het ziekenhuis te belanden vanwege het ADE effect dat leidt tot de ernstige vorm van de ziekte (DHF).

Tegenwoordig is het mogelijk met twee-varianten modellen het gedrag kwalitatief goed te doorgronden waarbij de voorspellingen vergeleken kunnen wor-

den met waarnemingen. De eenvoud van het model (lage aantal parameters en toestandsvariabelen) maakt het mogelijk parameterwaarden te schatten waarbij gebruik gemaakt wordt van waargenomen aantallen DHF gevallen. Deze schattingstechnieken zijn moeilijk toe te passen op tijdsreeksen met chaotisch gedrag. Maar korte termijn voorspellingen zijn mogelijk. Als men de effecten van beleidsmaatregelen wil begrijpen is het belangrijk toekomstige uitbraken van knokkelkoorts te kunnen voorspellen. Als een virus-vaccin beschikbaar komt dan blijft dit onderzoek relevant voor de implementatie van vaccinatie programma's. Om een voorbeeld te geven: als een proef voor het bepalen van de effectiviteit van vaccinaties gedaan wordt in een jaar waarin de ziekte alleen voorkomt bij een beperkt aantal personen dan zijn deze waarnemingen statistische gezien veel moeilijker te interpreteren dan wanneer de proef in een jaar uitgevoerd zou worden waarin de ziekte veel vaker voorkomt. Het kunnen voorspellen wanneer de volgende knokkelkoorts epidemie optreedt en hoe groot die is, is dus van groot praktisch belang.

Ofschoon de overdracht van ziektes een inherent stochastisch fenomeen is zijn knokkelkoorts modellen meestal geformuleerd met deterministische differentiaalvergelijkingen. De gemiddelde veldbeschrijving ("mean field approximation") geeft vaak een goede benadering en kan voor bepaalde situaties gebruikt worden om een beter begrip te krijgen van het gedrag van stochastische systemen. In andere gevallen kunnen echter alleen stochastische modellen de waargenomen fluctuaties beschrijven.

In Hoofdstuk 5 wordt een stochastische versie van het multi-varianten model beschreven. Ook in deze formulering wordt rekening gehouden met essentiële verschillen tussen de eerste en de tweede besmettingen in knokkelkoorts epidemiologie. De interactie tussen stochasticiteit, seizoenen en import wordt onderzocht. Het introduceren van stochasticiteit is noodzakelijk voor het beschrijven van waargenomen fluctuaties in beschikbare waarnemingen die op een scenario duiden waarbij ruis en de complexe deterministisch gedrag elkaar sterk beïnvloeden. Wanneer de populatie groot genoeg is kan het stochastisch systeem goed benaderd worden met een deterministisch model waarbij de essentiële dynamiek wordt gehouden. Daarmee krijgt men inzicht in de relevante parameterwaarden op grond van enkel topologische informatie over de dynamiek.

In Hoofdstuk 6 worden de twee-varianten en het vier-varianten model met elkaar vergeleken. Het twee-varianten knokkelkoorts model is een 9 dimensionaal systeem (d.w.z. dat er 9 toestandsvariabelen zijn) en daarmee lijken toekomstige parameterschattingen haalbaar waarbij alle beginvoorwaarden (hier 9) naast een beperkt aantal parameters vastgelegd kunnen worden.

Het vier-varianten model is een 25 dimensionaal systeem in plaats van 9 dimensionaal bij het twee-varianten model. In dit model vormen de verschillende epidemiologische klassen (zoals vatbaar, besmettelijk en genezen) van

de vier verschillende varianten, DENV 1, DENV 2, DENV 3 en DENV 4 de compartimenten van een SIR-model waarbij ook nu weer geen epidemiologische asymmetrie tussen de varianten wordt aangenomen. Parameters van een systeem met veel toestandsvariabelen zijn moeilijk te schatten ondermeer omdat een groot aantal beginwaarden meegeschat moeten worden. Verder zijn waarnemingen over het serotype alleen van recente gevallen beschikbaar en daarmee zijn de waargenomen tijdsreeksen te kort om realistische informatie te verkrijgen over verschillen in biologische parameters zoals infectiekracht en genezingsnelheid van alle varianten. Knokkelkoorts patiënten met een tweede besmetting door een andere variant worden vanwege het ADE fenomeen ernstig ziek en opgenomen in het ziekenhuis. Daardoor dragen ze minder bij aan de infectiekracht. Daarom zijn de bifurcaties die optreden bij parameterwaarden waarbij de twee bijdragen ongeveer gelijk zijn interessant en niet alleen als the bijdrage van de tweede infectie juist groot is zoals eerdere modellen suggereerden. In Hoofdstuk 6 worden bifurcatie diagrammen voor het twee-varianten en het vier-varianten model met elkaar vergeleken waarbij de bijdrage aan de infectiekracht van de tweede infectie kleiner is dan die van de eerste infectie. We concluderen dat het twee-varianten model ondanks zijn eenvoud (relatief lage aantallen toestandsvariabelen en parameters) een goed model is dat complexe dynamisch gedrag voorspelt en dat de waargenomen empirische waarnemingen kan verklaren. Momenteel wordt dan ook het twee-varianten model gebruikt om, inclusief de beginwaarden, parameters te schatten. Nadat het model gekalibreerd is kan het gebruikt worden om scenario's te analyseren en voorspellingen te doen voor het verloop van een knokkelkoorts epidemiologie.

