
Miltbrand - angreb, flugt, og redning

Køreplan

v./ Irina Borodina, DTU Biosys og Steen Markvorsen, DTU Matematik

01005 Matematik 1 - FORÅR 2011

1 Indledning

I denne projektopgave introduceres nogle af de begreber og metoder, der benyttes ved analyse og modellering af særlig farlig forurening, der spredes via diffusion i luften, in casu miltbrand, over store geografiske områder. De simplificerende matematiske og geometriske modellerings-antagelser giver mulighed for strategiske overvejelser f.eks. vedrørende udformning af redningsplaner, valg af redningsruter, placering af mobile behandlings-stationer, den bedste udnyttelse af eksisterende hospitaler, osv. når forureningen er udløst.

Efter frigivelse (åbning) til tiden $t = 0$ af miltbrand-sporerne i et givet punkt i rummet antages tætheden af sporerne at være givet ved en rimelig simpel funktion $p(x,y,z,t)$ af sted og tid, som opfylder *diffusionsligningen*

$$\Delta p = Q \frac{\partial}{\partial t} p \quad ,$$

hvor Δ er Laplace-operatoren i $\mathbb{R}^3$ og Q er en diffusionskonstant, som afhænger af tryk, temperatur, og luftens konsistens iøvrigt, samt af sporenes geometri.

Opgaven går ud på at analysere forskellige konsekvenser af disse grundlæggende model-antagelser samt vurdere de nødvendige modifikationer som kan skyldes vind, tyngdekraft, eller eventuel 'refleksion' (eller 'ophvirvlen') af sporer fra (x,y) -basis-planen (afhængig af om der lokalt er tale om jord, vand, gade, by, eller andet terræn). I inhalerings-højde over basis-planen undersøges enhver af tæthedsfunktionerne p til ethvert tidspunkt som en funktion af de to koordinater x og y - med velkendte metoder.

Langs forskellige givne tids-parametriserede flugtruter inhalerer du forskellige antal sporer. Det totale antal afhænger dels af tæthedsfunktionen p langs den rute du løber, og dels af vejtrækningsfrekvensen (der jo også afhænger af din fart). En af udfordringerne er så, om du med en detaljeret givet og oplyst spore-tætheds-funktion p kan finde (d)en rute fra ethvert givet start-punkt til et givet andet punkt (en behandlingsstation eller et hospital), sådan at forskellige behandlinger kan sættes i værk - i tide, dvs. således at det totale antal inhalerede sporer og deres allerede påførte skadevirkninger (via den efterfølgende inkubation og eksponentielle vækst af bakterierne) ligger indenfor et af de sikreste af de medicinsk veldefinerede behandlingsvinduer, så du kan nå at blive reddet.

2 Formål

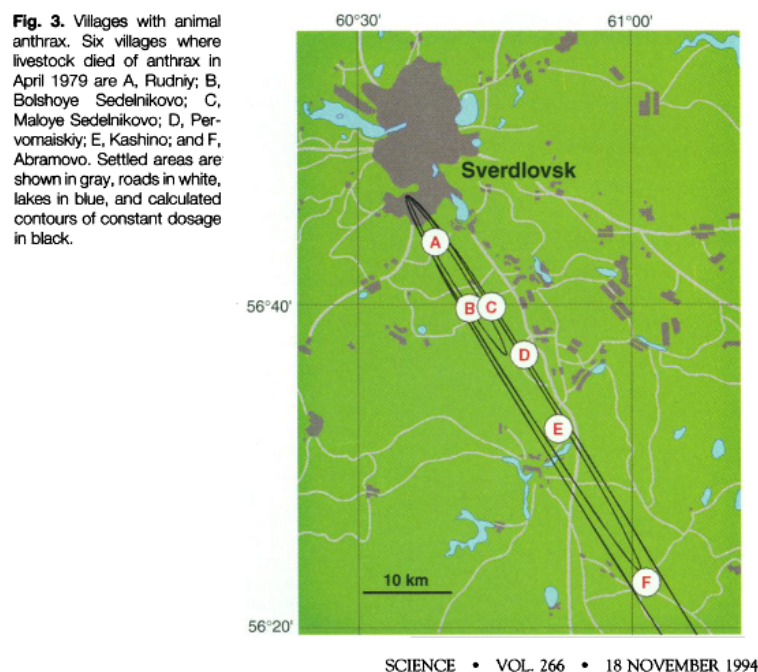
Det er således projektopgavens overordnede formål at kvalificere følgende påstand: *Med idealiserede præcise oplysninger om forureningskilde, vind, og andre specifikke forhold er det muligt ved hjælp af en rettidig og strategisk præcis indsats at reducere omfanget af katastrofen væsentligt. Især tiden spiller en afgørende rolle for hvor effektiv redningsindsatsen kan være. Sekunder kan redde menneskeliv!*

Påstanden understøttes af konkrete beregninger i passende simple scenarier med forelagte standard-data, hvorudfra der desuden kan eksperimenteres med andre selvvalgte alternative scenarier og strategier.

I nærværende køreplan kridtes banen først ret skarpt op med nogle konkrete overvejelser og opgaver, som omhandler det aller-simpleste tilfælde: Ingen vind, ingen tyngdekraft, og ingen ophvirvlen fra grundplanen.

Det er så dernæst den egentlige opgave at udvide disse overvejelser, metoder, og resultater til at omhandle de mere generelle, mere realistiske - og samtidig langt farligere - scenarier, hvor vind, tyngdekraft, ophvirvlen, og en mere eller mindre aggressiv bakteriel vækst tages i betragtning.

3 Baggrund



Figur 1: Analyse af Sverdlovsk ulykken, 1979.

"In April and May 1979, an unusual anthrax epidemic occurred in Sverdlovsk, USSR. Soviet officials attributed it to consumption of contaminated meat. U.S. agencies

attributed it to inhalation of spores accidentally released at a military microbiology facility in the city. Epidemiological data show that most victims worked or lived in a narrow zone extending from the military facility to the southern city limit. Farther south, livestock died of anthrax along the zone's extended axis. The zone paralleled the northerly wind that prevailed shortly before the outbreak. [. . .]"

M. Meselson et al., Science (1994): [9], se figur 1, som er taget derfra.

"After a major bio-terrorism attack, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Cities Readiness Initiative (CRI) calls for dispensing of medical countermeasures to targeted populations within 48 hours. [. . .] Delays in detecting and initiating response to large-scale, covert aerosol anthrax releases in a major city would render even highly effective CRI-compliant mass prophylaxis campaigns unable to prevent unsustainable levels of surge hospitalizations. Although outcomes may improve with more rapid epidemiological identification of affected sub-populations and increased collaboration across regional public health and hospital systems, these findings support an increased focus on prevention of this public health threat. [. . .]"

N. Hupert et al., Medical Decision Making (2009): [6].

4 Hvad er miltbrand?

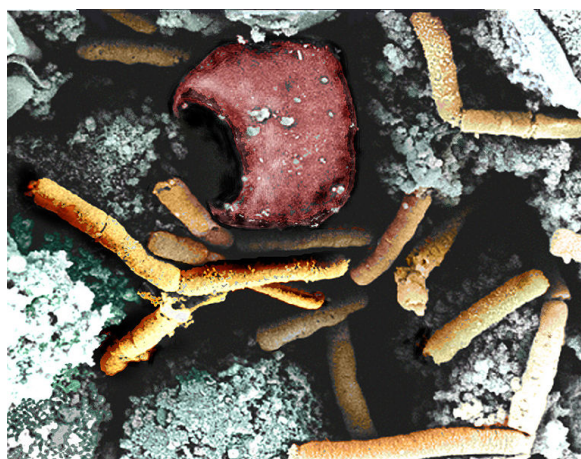
Miltbrand-sporer er ekstremt farlige:

"Bacillus anthracis is a rod-shaped, Gram-positive, aerobic bacterium, about 1 by 9 micrometers in size. [. . .] The infection of herbivores (and occasionally humans) via the inhalational route normally proceeds as follows: once the spores are inhaled, they are transported through the air passages into the tiny air sacs (alveoli) in the lungs. The spores are then picked up by scavenger cells (macrophages) in the lungs and are transported through small vessels (lymphatics) to the lymph nodes in the central chest cavity (mediastinum). Damage caused by the anthrax spores and bacilli to the central chest cavity can cause chest pain and difficulty breathing. Once in the lymph nodes, the spores germinate into active bacilli which multiply and eventually burst the macrophages, releasing many more bacilli into the bloodstream to be transferred to the entire body. Once in the blood stream these bacilli release three substances: lethal factor, edema factor and protective antigen. Protective antigen combines with these other two factors to form lethal toxin and edema toxin, respectively. These toxins are the primary agents of tissue destruction, bleeding, and death of the host. If antibiotics are administered too late, even if the antibiotics eradicate the bacteria, some hosts will still die. This is because the toxins produced by the bacilli remain in their system at lethal dose levels."

Wikipedia: Anthrax, Main article: *Bacillus anthracis*.

"These hardy spores are resistant to drying, heat, ultraviolet light, γ -radiation and many disinfectants. In 1942, spores released experimentally on Gruinard Island, off the west coast of Scotland, persisted for 48 years and decontamination required 280 tons of formaldehyde and the removal of top soil."

L. Doganay and P. D. Welsby, Postgrad Med J (2006), [4].



Figur 2: *Color online.* From Wikipedia: Anthrax: Color-enhanced scanning electron micrograph shows splenic tissue from a monkey with inhalational anthrax; featured are rod-shaped bacilli (yellow) and an erythrocyte.

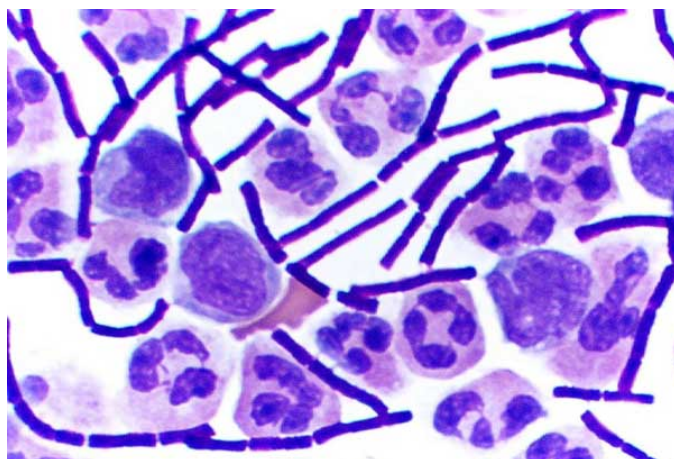
”[The] bacterial growth occurs in 4 stages. Initially, a lag phase occurs after spore germination, during which time the vegetative *B. anthracis* acclimates to its environment. This is short compared with the growth phase and usually takes only a few hours. Hence it is ignored in this analysis [!]. Afterward, an exponential growth phase occurs where the bacterial population doubles every generation [...]. Eventually, exponential growth is curtailed due to the exhaustion of nutrients or the accumulation of inhibitory metabolites, thus leading to a stationary phase during which the bacterial population is relatively constant. The stationary phase corresponds roughly to the prodromal phase of the disease in the host. Finally, the bacterial population declines as cell death overcomes cell division. As the toxins produced by *B. anthracis* metabolism (i.e. protective antigen, lethal factor, and edema factor) accumulate in the host, the host approaches the fulminant phase and, ultimately, death. This analysis assumes that symptom onset (i.e. fever, nonproductive cough, myalgia, malaise, etc.) occurs when the number of *B. anthracis* bacilli in the host reaches a threshold level. This threshold level is likely to be close to the stationary bacterial level because the toxins produced are proportional to the bacterial population and, hence, will not accumulate in the body to an appreciable extent until the bacterial population becomes quite large.”

D. A. Wilkening, *Modeling the Incubation Period of Inhalational Anthrax*, [12] p. 596.

5 Et kilogram sporer

Vi estimerer antallet af miltbrand-sporer i et kilogram forurening til at være $M = 10^{13} = 1.7 \cdot 10^{-11} \text{ mol}$ således: Én spore måler ca. $1 \times 1 \times 10 (\mu\text{m})^3 = 10^{-11} \text{ cm}^3$. Én spore vejer derfor ca. 10^{-11} g . Vi antager, at ca. 10% af 1 kilogram forurening består af sporer. Dvs.: $10^{13} = 1.7 \cdot 10^{-11} \text{ mol}$ sporer i et kilogram forurening. Dette svarer til et af estimerterne i [13, side 7590, model A].

En umiddelbar dødelig dosis sporer ved inhalation (og som bliver umiddelbar sygdoms-



Figur 3: *Color online.* From Wikipedia: Anthrax: Gram-positive anthrax bacteria (purple rods) in cerebrospinal fluid sample. If present, a Gram-negative bacterial species would appear pink. (The other cells are white blood cells).

fremkaldende via lungerne) er af størrelsesordenen 10^4 ; se farekategori D som er defineret i afsnit 13. Ved almindelig åndedræt bliver kun ca 25% af de sporer, der inhaleres, aktivt sygdomsfremkaldende - se faktoren η i afsnit 7, ligning (16), og data-afsnittet 12.

Et kilogram sporer kan således i værste fald dræbe flere millioner mennesker på meget kort tid.

6 Diffusions-ligningen og den fundamentale løsning $p(x, y, z, t)$ i tid og rum

Koncentrationen af sporerne formindskes dog hurtigt i atmosfæren efter åbning af forureningen. Vi vil som udgangspunkt modellere koncentrationen af sporer (antal pr. kubikmeter) med en ganske bestemt funktion $p(x, y, z, t)$, som både er sted- og tids-afhængig.

Som det vil fremgå spiller tiden en altafgørende faktor i det strategiske redningsarbejde. Der må nemlig ikke gå for lang tid inden profylaktisk behandling igangsættes - allerede i god tid inden symptomerne optræder. *I denne projekt-opgave vil vi derfor især fokusere på det optag af sporer, som foregår ved inhalering i timerne umiddelbart efter åbning af sporemassen til tiden $t = 0$.*

”Anthrax is one of the most extensively researched biological warfare agents. Nevertheless, important aspects of the disease remain poorly understood, in particular, the human response to low-dose exposure and the temporal progression of the disease, especially the dose dependence of the incubation period.”

D. A. Wilkening, PNAS (2006), [13].

Vi antager, at p tilfredsstiller en meget simpel diffusionsligning. Faktisk vil vi antage, at $p(x, y, z, t)$ har en ganske bestemt form hvoraf især den vigtige t -afhængighed fremgår tydeligt, se (3) nedenfor.

Diffusionsligningen ser således ud:

$$\Delta_{x,y,z}p(x,y,z,t) = Q \frac{\partial}{\partial t}p(x,y,z,t) \quad , \quad (1)$$

hvor $\Delta_{x,y,z}$ er Laplace-operatoren:

$$\Delta_{x,y,z}p(x,y,z,t) = \frac{\partial^2}{\partial x^2}p(x,y,z,t) + \frac{\partial^2}{\partial y^2}p(x,y,z,t) + \frac{\partial^2}{\partial z^2}p(x,y,z,t) \quad , \quad (2)$$

og $Q > 0$ er en konstant, der afhænger af, om diffusionen er hurtig eller langsom.

I det følgende vil vi i stor udstrækning benytte følgende fundamentale løsning til diffusionsligningen:

$$p(x,y,z,t) = \frac{M}{8} \left(\frac{Q}{\pi t} \right)^{\frac{3}{2}} \exp \left(\frac{-Q d^2(x,y,z)}{4t} \right) \quad , \quad (3)$$

hvor d betegner afstandsfunktionen fra $(0,0,L)$ til (x,y,z) :

$$d(x,y,z) = \sqrt{x^2 + y^2 + (z-L)^2} \quad , \quad (4)$$

og hvor $Q > 0$ og $M > 0$ er passende konstanter; M har vi allerede defineret ovenfor; betydningen af Q vil blive diskuteret, klarlagt, og behandlet nedenfor.

OPGAVE 1. Tæthedsfunktionen $p(x,y,z,t)$ har på ethvert sted og til ethvert tidspunkt et gradientvektorfelt (med hensyn til de tre rumlige koordinater x , y , og z):

$$\mathbf{P}(x,y,z,t) = \mathbf{grad}(p(x,y,z,t)) \quad , \quad (5)$$

og $p(x,y,z,t)$ har en tids-afledet:

$$p'_t(x,y,z,t) = \frac{\partial}{\partial t}p(x,y,z,t) \quad . \quad (6)$$

1. Vis, at hvis $p(x,y,z,t)$ opfylder ligning (1), og hvis Ω betegner et vilkårligt rumligt område med lukket randoverflade $\partial\Omega$, så gælder:

$$\text{Flux}(\mathbf{P}, \partial\Omega) = Q \int_{\Omega} p'_t d\mu \quad . \quad (7)$$

Vink: Brug Gauss' divergenssætning, [01005 Matematik 1](#), eNote 26.

2. Giv en kvalitativ tolkning af (7) i stil med: Hvis gradienten $\mathbf{P}$ peger ind i området Ω langs hele randen $\partial\Omega$, så gælder det at funktionen p vokser (eller aftager den?) i gennemsnit inde i det rumlige område Ω , således at store koncentrationstværdier for p udjævnes (eller koncentrerer de endnu mere?) når tiden går.
3. Hvad er relevansen af den tolkning for beskrivelse af diffusion af miltbrand-sporer eller anden forurening i rummet?
4. Hvad betyder det for diffusionen at Q er lille (henholdsvis stor)?

OPGAVE 2. Giv andre begrundelser for, at diffusionsligningen (1) er en god model for netop 'diffusion', spredning, og udjævning. Find selv litteratur, brug nettet. Betragt evt. en én-dimensional diffusion på x -aksen. Se evt. [1].

OPGAVE 3. Vedrørende *enhederne* for de optrædende størrelser:

1. Begrund, at enheden for gradienten $\mathbf{P}$ er $[\mathbf{P}] = \text{mol}/m^4$ idet enheden for tætheden p er $[p] = \text{mol}/m^3$.
2. Hvad er så enheden for divergensen af $\mathbf{P}$?
3. Hvad er enheden for $\Delta_{x,y,z}p(x,y,z,t)$?
4. Hvad er enheden for $p'_t(x,y,z,t)$?
5. Og endelig, hvad er enheden for fluxen $\text{Flux}(\mathbf{P}, \partial\Omega)$? Bemærk, at fluxens enhed essentielt er bestemt af enheden for det aktuelle vektorfeltets koordinater, idet normalvektoren $\mathbf{n}$ er en retningsvektor med dimensionsløse koordinater. Det vil sige, der er mange forskellige enheder for 'flux' - afhængig af anvendelsen. Se <http://en.wikipedia.org/wiki/Flux>.
6. Check, at enhederne stemmer med ligningerne (1) og (7) når enheden for Q er $[Q] = \text{min}/m^2$.

OPGAVE 4. Vis, at funktionen $p(x,y,z,t)$ i ligning (3) har følgende egenskaber

1. Funktionen p er en løsning til diffusionsligningen (1).
2. For alle punkter $(x,y,z) \neq (0,0,L)$ gælder at $\lim_{t \rightarrow 0^+} p(x,y,z,t) = 0$ i den sædvanlige betydning:

$$p(x,y,z,t) \rightarrow 0 \quad \text{for} \quad t \rightarrow 0^+$$

(altså når t går imod 0 fra højre, igennem positive værdier).

3. $\lim_{t \rightarrow 0^+} p(0,0,L,t) = \infty$.
4. $\lim_{t \rightarrow \infty} p(x,y,z,t) = 0$ for alle $(x,y,z) \in \mathbb{R}^3$.

OPGAVE 5. Hvilken indflydelse har konstanten Q på løsningen p i (3) til ligningen (1), dvs. hvilken kvalitativ og kvantitativ indflydelse har det på løsningen hvis Q er stor, hhv. lille? Beskriv og illustrér med konkrete eksempler!

I figur 4 vises til venstre en approksimeret (og animeret) diffusion af en sporemasse (med et passende lille antal sporer) efter momentan åbning i punktet $(0,0,1)$ til tid $t = 0$. En tætheds-sensor bevæges langs x -aksen. Til højre: Tæthedsfunktionen $p(x(t), 0, 0, t)$ for sporemassen målt (af sensoren) som funktion af tiden t . I filmen vises kun de sporer, der til et givet tidspunkt befinder sig indenfor en radius af 2 enheder fra åbningspunktet. Bemærk, at den maksimale tæthed langs den rute opnås før punktet $(0,0,0)$. Den største momentane påvirkning fra forureningen langs ruten fås altså *ikke* lige under frigivelses-punktet (i $(0,0)$) (hvad man godt kunne tro), men allerede *før* det punkt nås.

Figur 4: *Animeret online*. Diskret diffusion og måling (med den blå bevægede sensor) af tætheden p langs x -aksen som funktion af tiden. Det samlede antal sporer, der inhaleres hvis du løber med sensoren langs den rute, er essentielt integralet af funktionen i figuren til højre.

OPGAVE 6. Vis, at allerede efter $t = 1/100 \text{ sec}$ er $p(x, y, z, t) > 0$ for *alle* punkter (x, y, z) - også de punkter, der er mere end 3000 km væk fra åbningspunktet. Dette er klart ikke realistisk, idet ingen 'information' kan udbredes hurtigere end med lysets fart $c = 300.000 \text{ km/sec}$. Men $p(x, y, z, t) > 0$ betyder jo heller ikke nødvendigvis, at der faktisk er en eller flere sporer, som faktisk befinder sig i punktet (x, y, z) til tidspunktet t .

OPGAVE 7. Overvej hvordan figurene i filmen til venstre i figur 4 kan konstrueres. Dvs. spørgsmålet er: Hvordan placeres et stort, men endeligt antal N punkter kuglesymmetrisk omkring $(0, 0, 1)$ således at tætheden af punkterne *stort set* (dvs. antallet af punkter per rumfang) er givet ved en funktion, som kun afhænger af afstanden til $(0, 0, 1)$?

OPGAVE 8. Vis forskellige konturplots for tæthedsfunktionen $p(x, y, z, t)$ restringeret til grundplanen $z = 0$ til forskellige tidspunkter, e.g. indenfor 48 timer. Benyt det område Ω i grundplanen, det domæne på 900 km^2 , der er defineret i afsnit 12, og benyt iøvrigt data derfra.

OPGAVE 9. Vis, at den totale spore-masse er konstant M for alle tidspunkter $t > 0$ og uafhængig af diffusionskoefficienten Q , dvs. vis, at det uegentlige integral af spore-tæthedsfunktionen over hele rummet er konvergent med værdien M for ethvert fast tidspunkt $t > 0$ og enhver fast værdi af Q :

$$\int_{(x,y,z) \in \mathbb{R}^3} p(x, y, z, t) d\mu = M \quad . \quad (8)$$

Benyt dels kuglekoordinater - gerne centrerede om åbningspunktet $(0, 0, L)$ - og dels

sædvanlige retvinklede koordinater til formålet.

OPGAVE 10. Vis hvordan det totale spore-antal i halvrummet over grundplanen $z = 0$ afhænger af t . Brug evt. standard-data med den givne værdi af Q i data-afsnittet, og vis grafen for sporeantallet i halvrummet som funktion af tiden. Hvad er grænseværdien af sporeantallet i det øvre halvrum for t gående mod uendelig?

OPGAVE 11. Overvej og begrund den påstand, der er givet i figurteksten til figur 4, altså at: *Det samlede antal sporer, der inhaleres hvis du løber med sensoren langs den rute, er essentielt integralet af funktionen i figuren til højre.* Se også næste afsnit 7.

Figur 5: *Animeret online.* Konturplot af spore-tæthedsfunktionen ved grundplanen i løbet af de første 48 timer; dels den simple model $p(x, y, z, t)$ til venstre og dels den generelle model $p_G(x, y, z, t)$ med vind, gravitation, og refleksion i grundplanen, til højre, se afsnit 14 nedenfor. Den gule by er klart i farezonen i begge tilfælde.

OPGAVE 12. Overvej hvordan den tæthedsfunktion, som er vist til højre i figur 5, til samme tid kan være større end den simple tæthedsfunktion, der er vist til venstre.

I det følgende vil vi - måske lidt for idealiseret - antage, at vi kender diffusionsløsningen $p(x, y, z, t)$ i alle detaljer, inklusive konstanterne L , M og Q , sådan som løsningen er angivet helt eksplicit i ligning (3) og med data fra afsnit 12.

7 Skadefunktion ved retlinjet flugtrute væk mod ∞

Vi antager først, at der i grundplanen $z = 0$ løbes langs en ret linje med konstant fart v i en retning angivet ved en *enhedsvektor* $\mathbf{e} = (\cos(\theta), \sin(\theta))$ og med start i et givet punkt (x_0, y_0) .

OPGAVE 13. Find tids-parameterfremstillingen for den beskrevne rette halvlinje, således at der startes til tiden $t = t_0$ i (x_0, y_0) . Bemærk, at t_0 ikke behøver at være 0 (hvor forureningen åbnes) og heller ikke behøver at være positiv! Hvis t_0 er positiv, så er der allerede fra $t = 0$ til $t = t_0$ optaget sporer ved stilstand, se afsnit 8, og de skal selvfølgelig tælles med i regnskabet. Vi vil her antage, at $t_0 = 0$.

Skriv parameterfremstillingen af den rette linje på formen:

$$\mathbf{r}(t) = (x(t), y(t)) \quad , \quad t \in [0, \infty[\quad . \quad (9)$$

Hvis v er stor, så når man hurtigt væk, men man bliver så formentlig også nødt til at indånde en større mængde luft med en højere åndedræts-frekvens, og dermed muligvis også inhalere en større mængde forurenings-sporer. Hvis v er lille kommer man måske ikke hurtigt nok væk fra det område, hvor der er store p -værdier, og indånder dermed *også* store mængder sporer.

Vi vil antage, at hvile-vejtrækningen er $B_0 = 0.03 m^3/min$ (se e.g. reference [11] s. 4348), og at vejtrækningen ved 'løb' med fart $v(t)$ er givet ved den simple sammenhæng $\mathcal{B}(t) = B_0(1 + kv(t))$, hvor k er en passende faktor (med dimensionen m/min). Bemærk, at v naturligvis har en maksimumsværdi, der varierer fra person til person og at k ligeledes er person-afhængig.

Med henblik på at simplificere opstillingen og samtidig antyde 'worst case scenarios', antager vi, at alle personer i alle scenarier enten står helt stille ($v = 0 m/min$) eller bevæger sig med den konstante (lille!) fart $v = 50 m/min$, og at $k = (1/100) min/m$, se standarddata i afsnit 12. I det følgende er $\mathcal{B}(t)$ derfor også konstant.

I et givet (lille) tidsinterval Δt er spore-masse-optaget derved modelleret ved :

$$\Delta \mathcal{D}_0(t) = \eta \mathcal{B}(t) p(x(t), y(t), 0, t) \Delta t \quad , \quad (10)$$

hvor η betegner den procentdel af inhalerede sporer, som faktisk bliver aktive i kroppen og som altså ikke bare udåndes igen. Se data afsnittet; vi sætter $\eta = 25\%$.

En given persons totale effektive inhalation af sporer fra $t = 0$ indtil $t = T$ derfor er givet ved følgende udtryk :

$$\mathcal{D}_0(T) = \int_{t_0}^T \eta \mathcal{B}(t) p(x(t), y(t), 0, t) dt \quad . \quad (11)$$

Ud fra beskrivelsen i [12] introducerer vi nedenfor, i afsnit 13, 4 grove fare-kategorier for enhver given person til ethvert givet tidspunkt. Kategori-inddelingen afhænger udelukkende af antallet $\mathcal{D}$ af (inhalerede aktive sporer + aktive bakterier) som den pågældende person er bærer af på ethvert givet tidspunkt t .

Som i [12] vil vi antage, at de effektivt inhalerede sporer efter momentan (!) inkubation danner aktive bakterier, som formerer sig eksponentielt - op til en vis umiddelbar dødelig grænse (kategori D, se afsnit 13 nedenfor).

Den akkumulerende skade-funktion $\mathcal{D}$ med eksponentielt voksende integrand kan nu modelles:

$$\mathcal{D}(T) = \int_0^T \eta \mathcal{B}(t) p(x(t), y(t), 0, t) e^{\alpha(T-t)} dt \quad , \quad (12)$$

hvor α er den eksponentielle vækst-konstant, og T er den totale løbetid (evt. 'uendelig' ($T = \infty$) langs en retlinjet flugtrute fra $(x(0), y(0))$). Vi bruger som udgangspunkt, at $\alpha = (1/20)\text{min}^{-1}$, jvf. afsnittet 12, hvilket nødvendigvis har den (alarmerende!) konsekvens, at

$$\mathcal{D}(T) \rightarrow \infty \quad \text{for} \quad T \rightarrow \infty \quad . \quad (13)$$

OPGAVE 14. Vi kan nu analysere hvad der sker langs de retlinjede t -parametriserede flugtruter mod ∞ :

1. Plot skadefunktionen $\mathcal{D}(t)$ (som funktion af t) når du flygter langs den rette linje (fra opgave 13) med start i $(x_0, y_0) = (0, 0)$, og med $\theta = \pi/2$.
2. Bestem de tidspunkter, og de tilsvarende afstande fra startpunktet, hvor du befinder dig i de enkelte fare-kategorier, henholdsvis A, B, C, og D som angivet i afsnit 13. Som allerede bemærket ovenfor nås kategori D altid før eller senere, når $\alpha > 0$.
3. Find den flugt-retning θ (dvs. den værdi af θ), som giver den mindste værdi af $\mathcal{D}(T)$ for forskellige passende valg af T .
4. Kan det være en fordel at skifte retning (f.eks. én gang, flere gange) undervejs? Illustrér med eksempler.
5. Samme 4 spørgsmål som ovenfor, nu med startpunkt $(x_0, y_0) = (1000, 0)$.
6. Samme 5 spørgsmål som ovenfor, men nu med $\alpha = 0$, dvs. *uden* eksponentiel vækst af bakterierne - således at hvert effektivt inhaleret spore bliver kun til een bakterie uanset hvor lang tid der går. Diskutér de dramatiske forskelle i forhold til scenariet ovenfor, hvor vi valgte $\alpha = (1/20)\text{min}^{-1}$.

8 Skadefunktion ved stilstand

Hvis du står helt stille i punktet (x, y) svarer det naturligvis til at sætte $v = 0$ i ovenstående afsnit 7. Så er skadefunktionen $\mathcal{D}$ en funktion af x, y , og den tid T du har stået der siden $t = 0$.

OPGAVE 15. Opskriv udtrykket for den funktion $\mathcal{D}(x, y, T)$.

OPGAVE 16. Find fordoblingstiden for bakterierne (indtil kategori D nås, se afsnit 13) med den angivne eksponentielle vækstfaktor α , dvs.: Antag, at $\mathcal{D}(x, y, T_1) = D_1$ til et tidspunkt $T_1 > 0$ og udtryk så det senere tidspunkt T_2 ved $\mathcal{D}(x, y, T_2) = 2D_1$; så er $T_2 - T_1$ den lokale fordoblingstid fra T_1 i punktet (x, y) . Bestem eller plot $T_2 - T_1$ som funktion af T_1 og α når $(x, y) = (0, 0)$.

OPGAVE 17. Antag, at du står fast i et punkt (x, y) , at $\alpha = (1/20)\text{min}^{-1}$, og at $T = 240\text{min}$, altså 4 timer. Find udtrykket for $\mathcal{D}$ som funktion af (x, y) , og tegn konturplot

med de farekategorier indtegnet, se definitionen af kategorierne i afsnit 13 og et eksempel på valg af farvekode i figurerne 6 og 7 som defineret i opgave 29.

OPGAVE 18. Samme opgave som ovenfor men nu uden eksponentiel bakterievækst. Sammenlign de to cases, eksperimentér evt. med andre værdier af α .

OPGAVE 19. Kommentér igen - ud fra opgaverne 17 og 18 - betydningen af α . I 'virkeligheden' er α langt mindre end $(1/20)\text{min}^{-1}$. Undersøg litteraturen og angiv mere realistiske værdier.

9 Overvågning og varsling

I forlængelse af ovenstående afsnit vil vi her undersøge muligheden for en strategiske opstilling af faste (stillestående) sensorer, som konstant kan overvåge og varsle miltbrand- og anden bakteriel udslip i luften.

10 Skadefunktion ved retlinjet flugtrute til hospital

I stedet for at flygte væk fra forureningen mod 'uendelig' kan der være gode grunde til i stedet at opsøge det nærmeste hospital med henblik på at få behandling. Vi antager først som ovenfor en retlinjet flugtrute fra et givet punkt (x_0, y_0) til et hospital i punktet (x_H, y_H) , og igen starter flugten til tiden $t_0 = 0$ og der løbes med konstant fart v og iøvrigt (som udgangspunkt) stadig med den samme værdi af $\alpha = (1/20)\text{min}^{-1}$.

Vi benytter den samme akkumulerende skade-funktion som ved flugt mod uendelig:

$$\mathcal{D} = \int_0^T \eta \mathcal{B}(t) p(x(t), y(t), 0,) e^{\alpha(T-t)} dt \quad , \quad (14)$$

hvor T er den totale løbetid (nu fra start til hospital):

$$T = (1/v) \sqrt{(x_H - x_0)^2 + (y_H - y_0)^2} \quad . \quad (15)$$

Som tidligere nævnt vil vi simplificerende antage, at farten v og dermed også vejrtrækningen $\mathcal{B}(t)$ er konstanter, sådan at vi har:

$$\mathcal{D} = \int_0^T \eta B_0 (1 + kv) p(x(t), y(t), 0, t) e^{\alpha(T-t)} dt \quad , \quad (16)$$

hvor den parametriserede flugtrute i grundplanen $z = 0$ er givet ved og betegnet med

$$\mathbf{r}(t) = (x(t), y(t)) \quad , \quad \text{og} \quad \mathbf{r}(T) = (x_H, y_H) \quad . \quad (17)$$

Bemærk, at når hospitalet og de øvrige grunddata er givet som i afsnit 12, inklusive antagelsen om at flugtruten er retlinjet, så afhænger $\mathcal{D}$ kun af startpunktet $(x, y) = (x(0), y(0))$.

Hvis du altså flygter fra stedet (x, y) langs en retlinjet flugtrute til hospitalet i punktet (x_H, y_H) , så ankommer du med et totalt antal (sporer + aktive bakterier) som er givet ved $\mathcal{D}$. Behandlingsstrategien på hospitalet afhænger dernæst af, i hvilket numerisk behandlingsvindue din $\mathcal{D}$ -værdi ligger.

- OPGAVE 20.**
1. Bestem skadefunktionen $\mathcal{D}(x, y)$ når du flygter langs den rette linje med start til $t = 0$ i $(x_0, y_0) = (x, y)$ til hospitalet $(x_H, y_H) = (-200, -200)$.
 2. Bestem de områder i domænet hvor $\mathcal{D}$ ligger i de enkelte fare-kategorier A, B, C, og D som angivet i afsnit 13.
 3. Kan det være en fordel at skifte retning (f.eks. én gang, flere gange) undervejs til hospitalet? Illustrer med eksempler.
 4. Samme 3 spørgsmål som ovenfor, men nu med $\alpha = 0$, dvs. uden eksponentiel vækst af bakterierne. Diskutér forskellen.

OPGAVE 21. Hvis der er flere mulige valg af hospitaler, er det så altid det nærmeste hospital, du bør stile efter at nå, for at sikre at du er i lavest mulige fare-kategori ved ankomsten? Illustrér med et eksempel.

11 Placering af det mobile hospital

Ved placering af et mobilt hospital i (x_m, y_m) skal det selvfølgelig sikres, at så mange personer som muligt fra et givet område kan nå frem til hospitalet med så små $\mathcal{D}$ -værdier som overhovedet muligt.

Med henblik på at kunne facilitere diskussionen er alle scenarierne også her baseret på de data, der fremgår af afsnit 12.

OPGAVE 22. Antag, at et mobilt hospital placeres i punktet $(x_m, y_m) = (500, 500)$ i det koordinatsystem, der er givet i 12. Hvor mange mennesker fra byen 'lander' så i lavest mulige kategori A ved retlinjet flugt fra deres respektive individuelle startpunkter til det mobile hospital (x_m, y_m) ? Sammenlign med hospitalsplaceringen i $(x_H, y_H) = (-200, -200)$.

OPGAVE 23. Antag, at en vej er givet ved $y = x$ i det koordinatsystem, der er givet i 12. Hvor på den vej er det mest effektivt at placere det mobile hospital (til tidspunktet $t = 0$), hvis flest mennesker fra byen (se data i afsnit 12) skal 'lande' der i lavest mulige kategori A ved retlinjet flugt fra de individuelle startpunkter til det mobile hospital?

12 Standard-data og notation ved modellering, beregning, og eksemplificering

Vi samler i et overblik her de forskellige data og konkrete *forslag* til værdier af modelleringskonstanterne, som frit kan benyttes i projektet, og som i vid udstrækning også er blevet benyttet til eksemplerne og illustrationerne i nærværende køreplan.

1. Åbnings-højden over grundplanen: $L = 100m$
2. Antal momentant frigivne sporer til tid $t = 0$: $M = 10^{13} = 1.7 \cdot 10^{-11} mol$
3. Diffusionskonstanten: $Q = 0.0001 min/m^2$, se diffusionsligningen (1)
4. Åndedræt (volumen indtag per minut) ved hvile: $B_0 = 0.03m^3/min$
5. Åndedræt faktor ved bevægelse: $k = (1/100)min/m$
6. Eksponentiel vækstfaktor: $\alpha = (1/20)min^{-1}$
7. Effektive inhalationsfaktor: $\eta = 25\%$
8. Farten ved bevægelse langs flugtrute: $v = 50m/min$
9. Akkumuleret (spore + bakterie)-antal i person: $\mathcal{D}$
10. Tyngdekraft-induceret svævefart mod grundplan: $\gamma = (1/100)m/min$
11. Vindens fart (i x -akseretning): $w = 5m/min$
12. Reflektion fra grundplan, faktor: $\kappa = 75\%$
13. Fundamentale løsning til diffusionsligningen: $p(x,y,z,t)$, se ligning (3)
14. Vind- og tyngdekraft modificeret diffusion: $p_W(x,y,z,t)$, se ligning (19)
15. Spejlbillede (reflektion) af p_W i grundplanen: $p_{Wm}(x,y,z,t) = p_W(x,y,-z,t)$, se ligning (21)
16. Generelle diffusion tæthed $p_G = p_W + p_{Wm}$, se ligning (20)
17. Kvadratformet undersøgelses-domæne i grundplanen :

$$\Omega = \{(x,y) \mid -15000 \leq x \leq 15000 \quad , \quad -15000 \leq y \leq 15000\}$$

18. Rektangulær homogent befolknet by :

$$\{(x,y) \mid 2000 \leq x \leq 7000 \quad , \quad 0 \leq y \leq 9000\}$$

19. Antal indbyggere i byen : 500.000
20. Hospital (fast) placering: $(x_H, y_H) = (-200, -200)$, se figur 6
21. Hospital (mobil) placering: $(x_m, y_m) = (500, 500)$, for eksempel, se figur 7

OPGAVE 24. Det er en naturlig del af nærværende projektopgave at eksperimentere med disse data og overveje, hvilken indflydelse en given ændring af de grunddata (til måske mere realistiske værdier) har på konklusionerne - især konklusionerne vedrørende størrelsen af de respektive populationer, som ved ankomst til de enkelte behandlingssteder 'lander' i vinduerne henholdsvis A, B, C, og D, som defineret i afsnit [13](#).

13 Behandlingsvinduer, farekategorier

Vi antager en grov 4-punkts-inddeling af farekategorierne som følger:

- A) $\mathcal{D} < 10^2$: Lavest mulige farekategori, observation er alligevel nødvendig - afhængig af hvor aggressiv en værdi af α der er tale om.
- B) $10^2 < \mathcal{D} < 2 \cdot 10^3$: Strategisk medicinering startes ('first pill') også selv om der ikke er symptomer.
- C) $2 \cdot 10^3 < \mathcal{D} < 10^4$: Initiel symptomatisk behandling påkrævet med antibiotika.
- D) $\mathcal{D} > 10^4$: Akut og særdeles intensiv behandling er stærkt påkrævet.

I dag findes endnu ikke nogen medicinsk/biologisk analyse-metode ved hjælp af hvilken man kan vurdere antallet $\mathcal{D}$ af (inhalerede aktive sporer + aktive bakterier) som du er bærer af ved ankomsten til hospitalet - medmindre der er tydelige symptomatiske kendetegn som beskriver kategorierne C og D. Passende detaljerede oplysninger om din flugtrute og den tid du har befundet dig i forureningen $p(x,y,0,t)$ kan derfor være et vigtigt bidrag til at afgøre, hvilken behandling du skal have; jævnfør den oprindelige overordnede påstand bag nærværende projekt-opgave i afsnit [2](#).

14 Vind, tyngdekraft, og refleksion (ophvirvling)

Samtlige ovenstående opgaver og overvejelser kan nu udvides til at omfatte de mere realistiske situationer, hvor vinden blæser og tyngdekraften trækker sporerne nedad mod grundplanen, og hvor der forekommer en vis ophvirvling af sporerne fra grundplanen.

Disse eksterne påvirkninger vil vi bygge ind i den simple diffusionsfunktion ved simpelthen at flytte "centrum" med et (konstant) vektorfelt og dernæst addere et 'spejlbilledbidrag' med en vis vægt-faktor κ .

Det konstante vektorfelt, der 'trækker' i diffusions-kernen $p(x,y,z,t)$ modellerer vi med:

$$\mathbf{W} = (w, 0, -\gamma) \quad , \quad (18)$$

hvor w er vind-farten, som antages konstant i x -akse-retningen, og $\gamma > 0$ er en konstant tyngdekraft-forårsaget komponent i nedadgående retning (sporerne 'svæver' nedad). Se data-afsnittet [12](#) hvor der er angivet forslag til værdier for disse konstanter.

Den tilhørende nye diffusionsfunktion, som driver i retningen $\mathbf{W}$ - med farten $\|\mathbf{W}\|$ - vil vi kalde $p_W(x, y, z, t)$. Den er givet ved følgende udtryk direkte ud fra den oprindelige simple diffusions-funktion p :

$$p_W(x, y, z, t) = p(x - wt, y, z + \gamma t, t) \quad . \quad (19)$$

OPGAVE 25. Forklar denne simple relation mellem p_W og p ud fra beskrivelsen ovenfor.

En del af sporerne (til sidst dem alle) 'lander' i (x, y) -planen og bliver dermed i en vis udstrækning inaktive. Men vi kan antage, at en del af dem 'hvirvles' opad igen og giver anledning til et ekstra bidrag i forhold til $p_W(x, y, z, t)$. Derfor tilføjer vi simpelthen et reflektionsbidrag, et spejlbilled-bidrag $p_{Wm}(x, y, z, t)$ til $p_W(x, y, z, t)$ således:

$$p_G(x, y, z, t) = p_W(x, y, z, t) + \kappa p_{Wm}(x, y, z, t) \quad , \quad (20)$$

hvor κ er den konstant, der angiver reflektionens størrelse f.eks. i % - se dataafsnittet 12 - og hvor p_{Wm} defineres direkte ud fra p_W ved:

$$p_{Wm}(x, y, z, t) = p_W(x, y, -z, t) \quad , \quad (21)$$

OPGAVE 26. Overvej, begrund, og kritiser denne simple opbygning af $p_G(x, y, z, t)$.

15 Flugt og redning med p_G

Samtlige opgaver ovenfor kan nu overvejes (og resultaterne sammenlignes) med de tilsvarende opgaver og resultater, hvor disse nye mere realistiske eksterne faktorer er bygget ind i modellen.

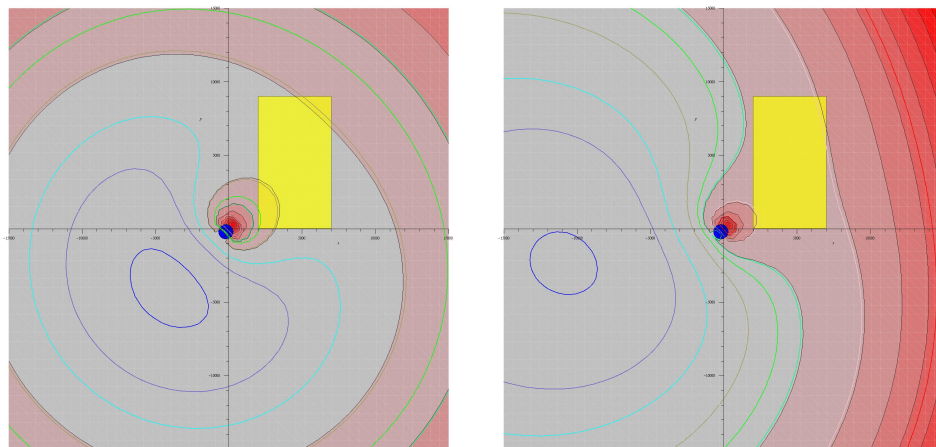
Den såkaldt 'åbne' del af dette projekt går altså præcis ud på at foretage sådanne overvejelser og sammenligne de forskellige scenarier. Det skal dog bemærkes, at ikke alle de ovenstående opgaver (for den simpleste diffusionsmodel $p(x, y, z, t)$) giver umiddelbar mening i den nye kontekst. For eksempel er følgende værd at bemærke:

OPGAVE 27. Vis, at hvis $\mathbf{W} \neq \mathbf{0}$, så opfylder diffusionsfunktionerne p_W og p_G *ikke* diffusionsligningen (1) ! Hvordan kan ligningen modificeres, således at den modificerede ligning i det mindste har løsningen $p_W(x, y, z, t)$?

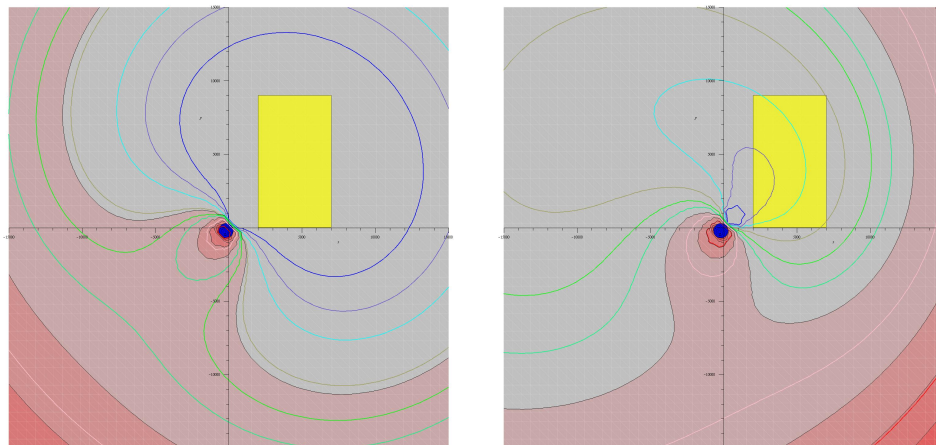
Som eksempel på en helt generelt formuleret opgave, som det klart er interessant at (kunne) forholde sig til, er følgende forslag:

OPGAVE 28. Hvordan skal flugtrute-strategierne mod 'uendelig' eller til (evt. mobilt) hospital nu ændres ved de beskrevne 'eksterne' påvirkninger af forureningskernen, når det stadig handler om at redde så mange mennesker fra den givne by - i den forstand, at de højst kommer i farekategori A inden medicinsk behandling kan iværksættes?

Som nævnt ovenfor er dette afsnit, og faktisk hele nærværende køreplan, *kun* et oplæg til selvstændigt at forholde sig til andre selvvalgte, relevante problemstillinger, der kan være med til at udforme flugt- og rednings-strategier ved ekstremt farlige, hurtigt dødelige, forureningsudslip som de her betragtede.



Figur 6: *Color online.* Konturplot for $\mathcal{D}$ med standard-data $\alpha = (1/20)\min^{-1}$ på nær det dramatiske valg: $\eta = 100\%$ (!) Hospitalet er her placeret i $(-200, -200)$. Til venstre: Uden vind, tyngdekraft og spejling i grundplanen. Til højre: Med vind, tyngdekraft, og spejling.



Figur 7: *Color online.* Konturplot for $\mathcal{D}$ med standard-data $\alpha = (1/20)\min^{-1}$ på nær det dramatiske valg: $\eta = 100\%$ (!) Hospitalet er nu placeret i $(500, 500)$. Til venstre: Uden vind, tyngdekraft og spejling i grundplanen. Til højre: Med vind, tyngdekraft, og spejling.

OPGAVE 29. Kommentér figurerne 6 og 7. Giv, alene ud fra figurerne, et overslag over den gennemsnitlige værdi i byen af den individuelle skade-funktionen $\mathcal{D}$ i hver af de fire tilfælde. Den anvendte farvekode for kontur-kurverne for $\mathcal{D}$ er her følgende (med brug af Maple-betegnelser for 'colors'):

1000 = blue, 1250 = "SlateBlue", 1500 = cyan, 2000 = khaki, 2500 = green,
3000 = "SpringGreen", 5000 = pink, 10000 = red.

Hermed rettes en tak til epidemiolog Rene Bødker og seniorforsker Anders Stockmarr, DTU Veterinærinstituttet, for gode kommentarer og henvisninger til e.g. [7] og [10].

Litteratur

- [1] N. H. Asmar, *Partial differential Equations*, Pearson, Prentice Hall, 2005.
- [2] K. M. Carley et al., *BioWar: Scalable Agent-Based Model of Bioattacks*, IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part A: Systems and Humans, Vol. 36, No. 2, March 2006, 252–265.
- [3] D. L. Craft et al., *Analyzing Bioterror Response Logistics: The Case of Anthrax*, Management Science, **51**, May 2005, 679–694.
- [4] L. Doganay and P. D. Welsby, *Anthrax: a disease in waiting?*, Postgrad Med J **82** (2006) 754–756.
- [5] S. Hildebrandt, *Nyt varslingsystem for miltbrandbakterier i støbeskeen*, Videnskab.dk, 5. August, 2009, [Link](#).
- [6] N. Hupert et al., *Predicting Hospital Surge after a Large-Scale Anthrax Attack: A Model-Based Analysis of CDC's Cities Readiness Initiative Prophylaxis Recommendations*, Medical Decision Making, Jul-Aug 2009, 424–437.
- [7] S. Leverin et al., *Anthrax outbreak in a Swedish beef cattle herd - 1st case in 27 years: Case report*, AVS, Acta Veterinaria Scandinavica, 2010, **52**:7, Case Report, Open Access: <http://www.actavetscand.com/content/52/1/7>
- [8] S. Markvorsen, *Integration i flere Variable*, DTU Matematik (2010) <http://www.mat.dtu.dk/education/01005/MWS/INTEGRATOR8/>
- [9] M. Meselson et al., *The Sverdlovsk Anthrax Outbreak of 1979*, Science, New Series, **266** no. 5188 (1994) 1202–1208.
- [10] H. G. Othmer, S. R. Dunbar, and W. Alt, *Models of dispersal in biological systems*, J. Math. Biol. **26** (1988) 263–298.
- [11] L. M. Wein et al., *Emergency response to an anthrax attack*, PNAS, Proceedings of The National Academy of Sciences USA, April 1, 2003, **100**, no. 7, 4346–4351.
- [12] D. A. Wilkening, *Modeling the Incubation Period of Inhalational Anthrax*, Medical Decision Making, Jul-Aug 2008, 593–605.
- [13] D. A. Wilkening, *Sverdlovsk revisited: Modeling human inhalation anthrax*, PNAS, Proceedings of The National Academy of Sciences USA, May 16, Vol. **103** (2006) 7589–7594.