

Plan referatu

- motywacja
- słów kilka o początkach matematycznej epidemiologii
- modele przedziałowe
- modele Monte-Carlo
- modelowanie śmiertelności w epidemiach typu Covid-19
- wyniki prostego modelu
- podsumowanie i nie tylko

Rok temu zaskoczyła nas pandemia

- kwiecień 2020: pytanie o zwiększoną śmiertelność z powodu nowotworów, chorób serca, chorób przewlekłych, itd, na tle śmiertelności wywołanej SARS-CoV2
- maj: generator Monte Carlo
- czerwiec: artykuł
- lipiec: jeden recenzent napisał, że wg niego śmiertelność na inne choroby spada w trakcie pandemii
- wrzesień: liczne doniesienia naukowe nt. zwiększonej śmiertelności z powodu innych chorób w trakcie pandemii

Modelling Excess Mortality in Covid-19-Like Epidemics, Entropy 2020, 22(11)

1760 D. Bernoulli, modelowanie zmian śmiertelności ospy dzięki wariolizacji

Początek XX w., W. Hamer, A. Lotka, R. Ross, H. Hudson, ... prawo działania mas

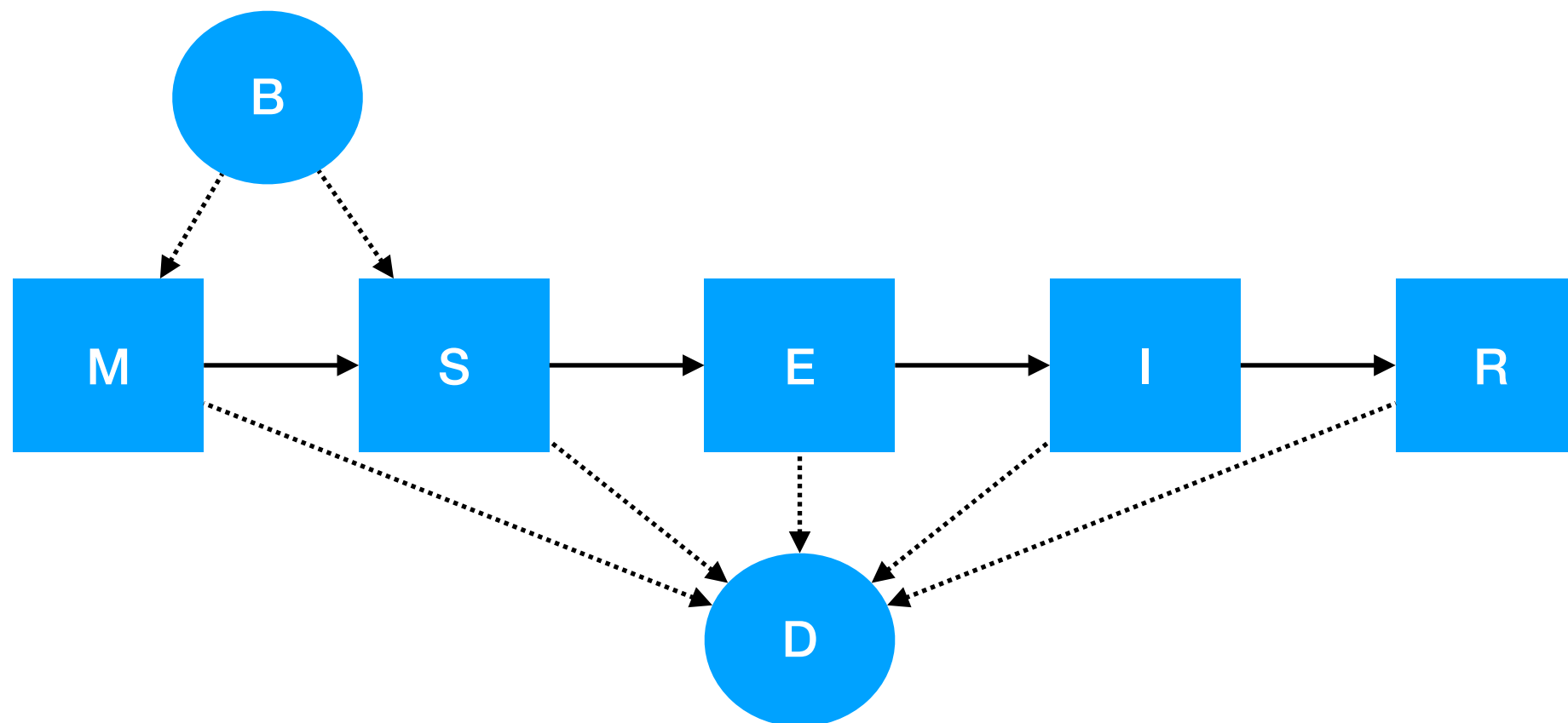
1927 A.G. Kermack, W.O. McKendrick, próg epidemii

1957 N.T.J. Bailey,
The mathematical theory of infectious diseases

1991 R. M. Anderson. R. M. May
Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control

Ostatnie trzy dekady:
modele agentowe + modele sieciowe + model metapopulacji

- realistyczne modele: (sieci transportowe, rozmieszczenia ludności, wzorców przemieszczania się, strukturę demograficzną, wzorce kontaktów społecznych)



B/D = births/deaths

M = newborn with passive immunity inherited from the mother

S = susceptible

E = infected but not yet infectious

I = infectious

R = recovered

Różne modele: MSEIR, MSEIRS, SEIR, **SIR**, SIS

Modele epidemiczne/endemiczne

W.O. Kermack, A.G. McKendrick, 1927

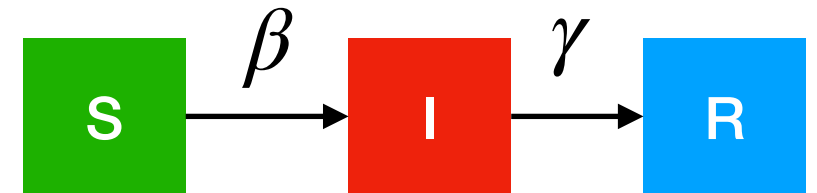
$$\frac{ds}{dt} = -\beta is$$

$$\frac{di}{dt} = +\beta is - \gamma i$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i$$

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}, \quad i(t) = \frac{I(t)}{N}, \quad r(t) = \frac{R(t)}{N};$$

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1$$



W.O. Kermack, A.G. McKendrick, 1927

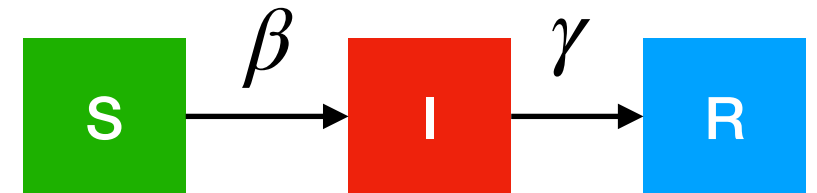
$$\frac{ds}{dt} = -\beta is$$

$$\frac{di}{dt} = +\beta is - \gamma i$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i$$

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}, \quad i(t) = \frac{I(t)}{N}, \quad r(t) = \frac{R(t)}{N};$$

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1$$



W.O. Kermack, A.G. McKendrick, 1927

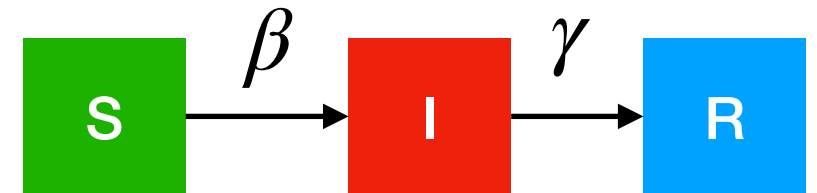
$$\frac{ds}{dt} = -\beta is$$

$$\frac{di}{dt} = +\beta is - \gamma i$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i$$

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}, \quad i(t) = \frac{I(t)}{N}, \quad r(t) = \frac{R(t)}{N};$$

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1$$



W.O. Kermack, A.G. McKendrick, 1927

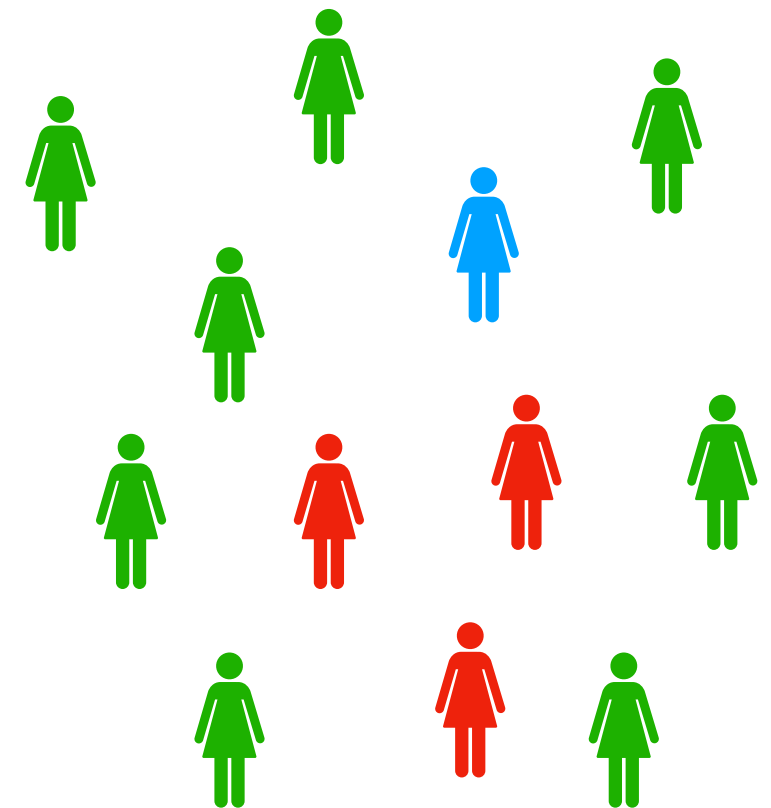
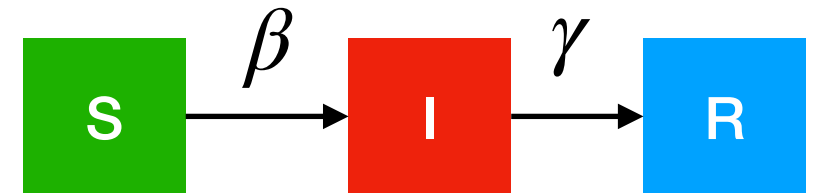
$$\frac{ds}{dt} = -\beta is$$

$$\frac{di}{dt} = +\beta is - \gamma i$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i$$

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}, \quad i(t) = \frac{I(t)}{N}, \quad r(t) = \frac{R(t)}{N};$$

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1$$



W.O. Kermack, A.G. McKendrick, 1927

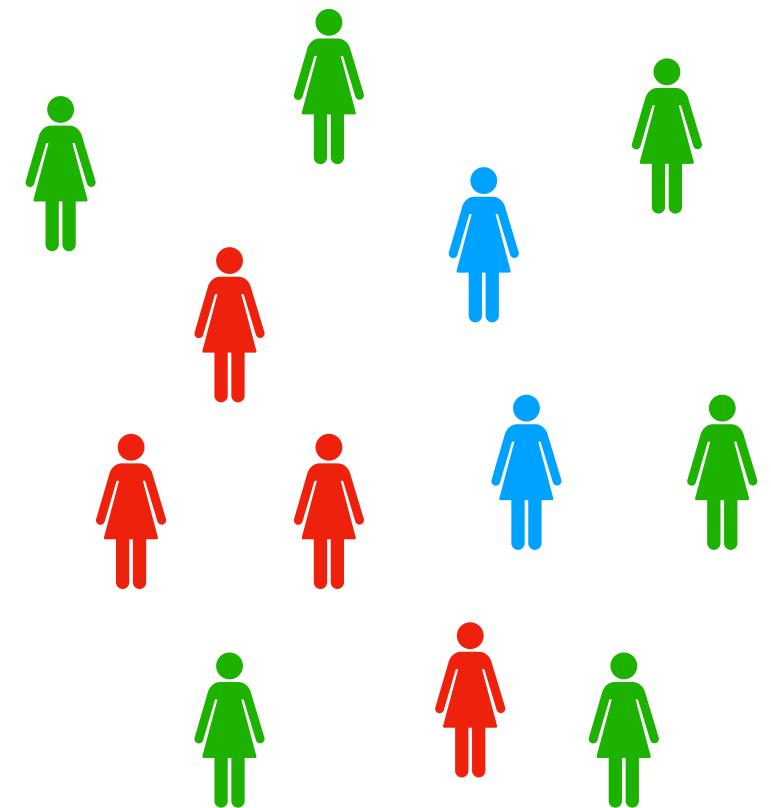
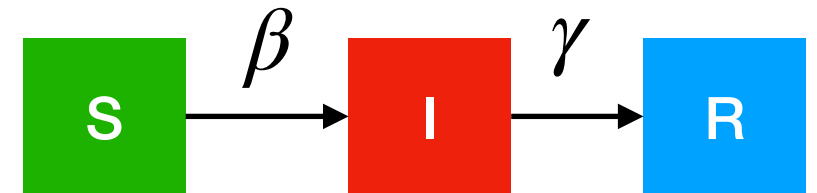
$$\frac{ds}{dt} = -\beta is$$

$$\frac{di}{dt} = +\beta is - \gamma i$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i$$

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}, \quad i(t) = \frac{I(t)}{N}, \quad r(t) = \frac{R(t)}{N};$$

$$s(t) + i(t) + r(t) = 1$$



$$\frac{ds}{dt} = -\beta is \Rightarrow \text{współczynnik zarażania (contact rate) } \beta$$

$$\frac{dI}{dt} = +\beta Is - \gamma I \Rightarrow \text{czas trwania infekcji: } \tau = \frac{1}{\gamma}$$

Pacjent zero: $I = 1; \quad s = 1$

$$\Delta I = (\beta - \gamma)\tau = \frac{\beta}{\gamma} - 1 = R_0 - 1$$

R_0 = liczba wtórnych infekcji wywołanych przez pacjenta zero

$R_0 s$ = liczba wtórnych na późniejszej epidemii

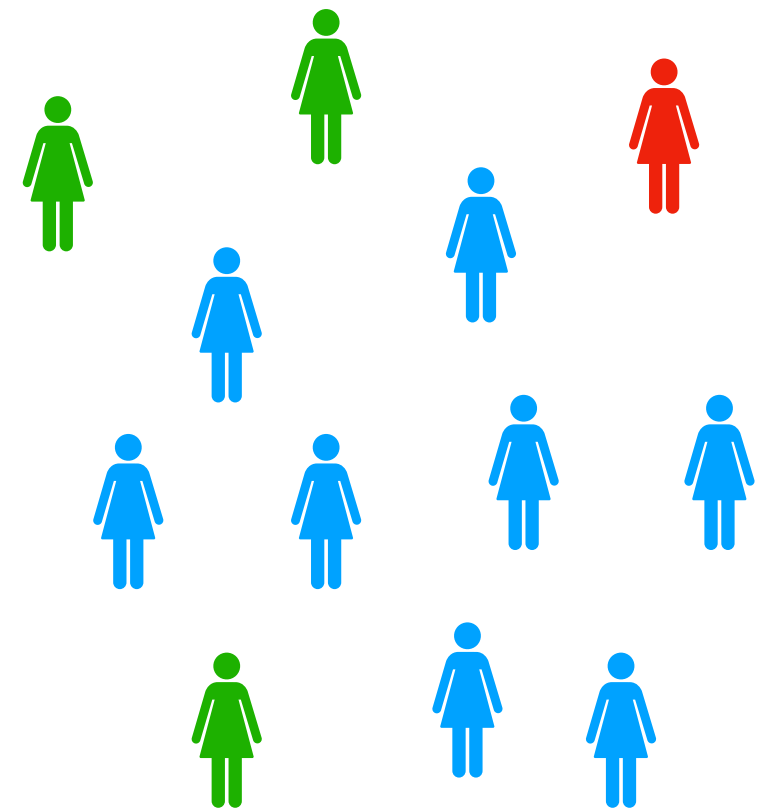
J.A.P. Heesterbeek, R_0 , *PhD thesis*, University of Leiden, 1992

Epidemia wybucha wraz z pacjentem zero, gdy $R_0 > 1$

a ustaje, gdy liczba wtórnych infekcji $R_0 s < 1$

wartość progowa: $s = \frac{1}{R_0}$

Odporność stadna (zbiorowiskowa)

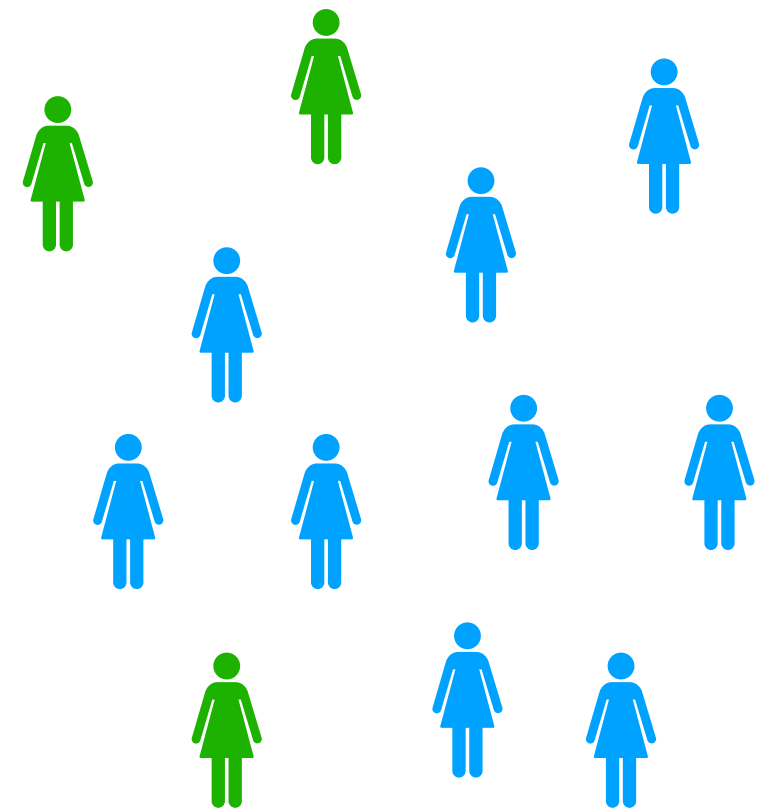


Epidemia wybucha wraz z pacjentem zero, gdy $R_0 > 1$

a ustaje, gdy liczba wtórnych infekcji $R_0 s < 1$

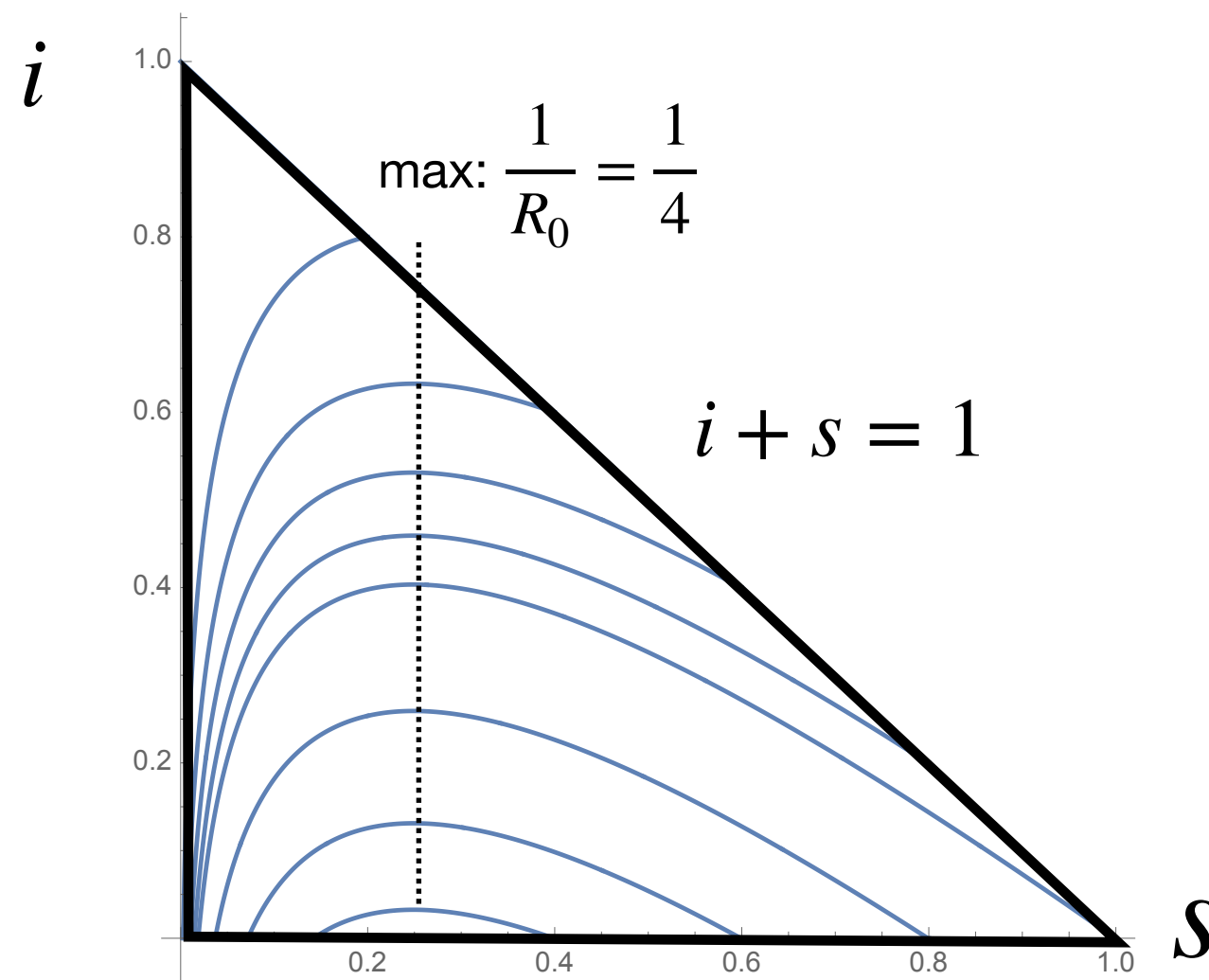
wartość progowa: $s = \frac{1}{R_0}$

Odporność stadna (zbiorowiskowa)



$$\frac{di}{ds} = -1 + \frac{1}{R_0 s} \quad \Rightarrow \quad i + s - \frac{1}{R_0} \ln(s) = \text{const}$$

Przykład dla $R_0 = 4$



Dla epidemii rozpoczynającej się od zero

$$s - \frac{1}{R_0} \ln(s) = 1$$

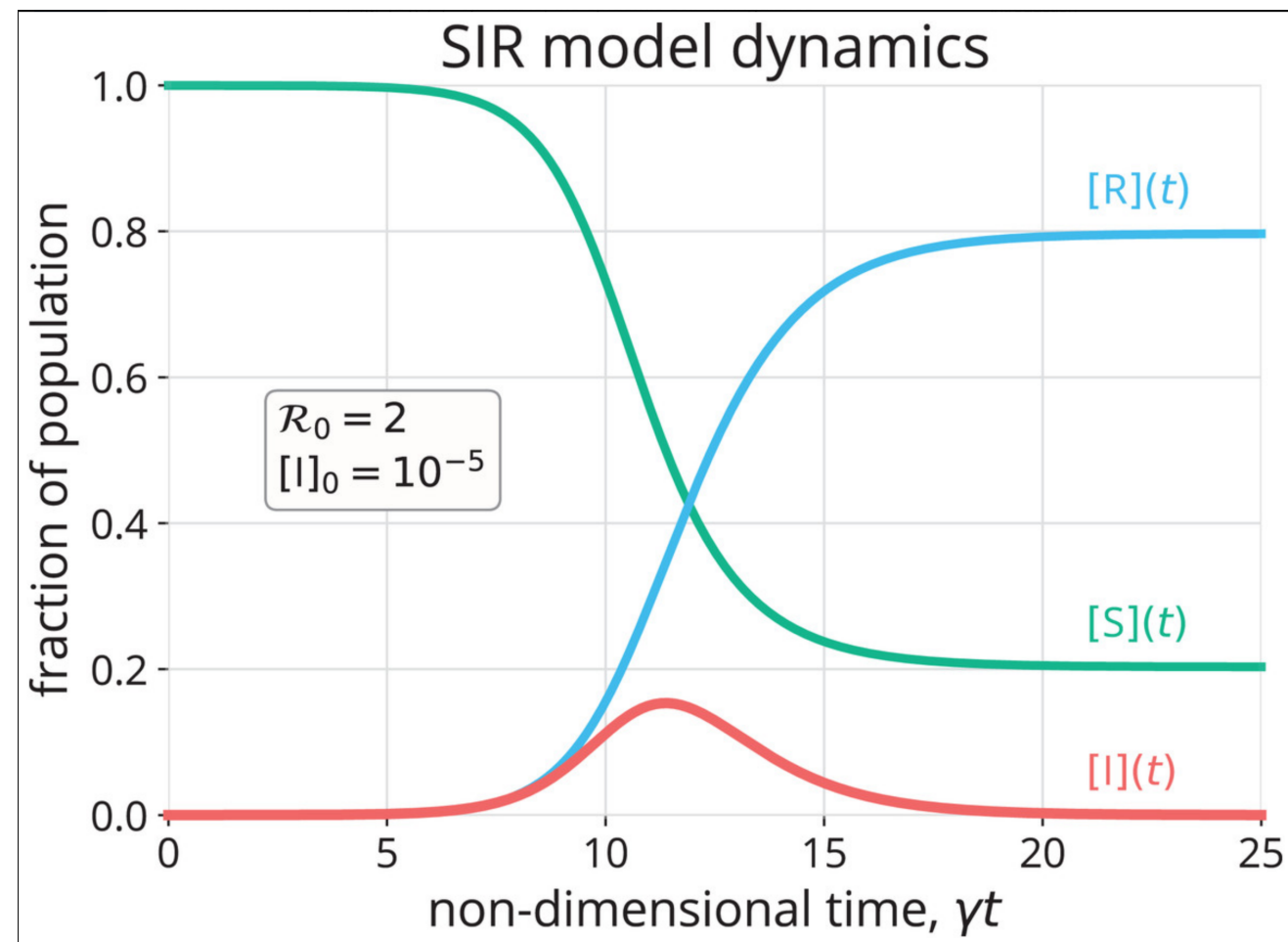
$$s \approx 42 \% ; r \approx 58 \% \quad \text{dla } R_0 = 1.5$$

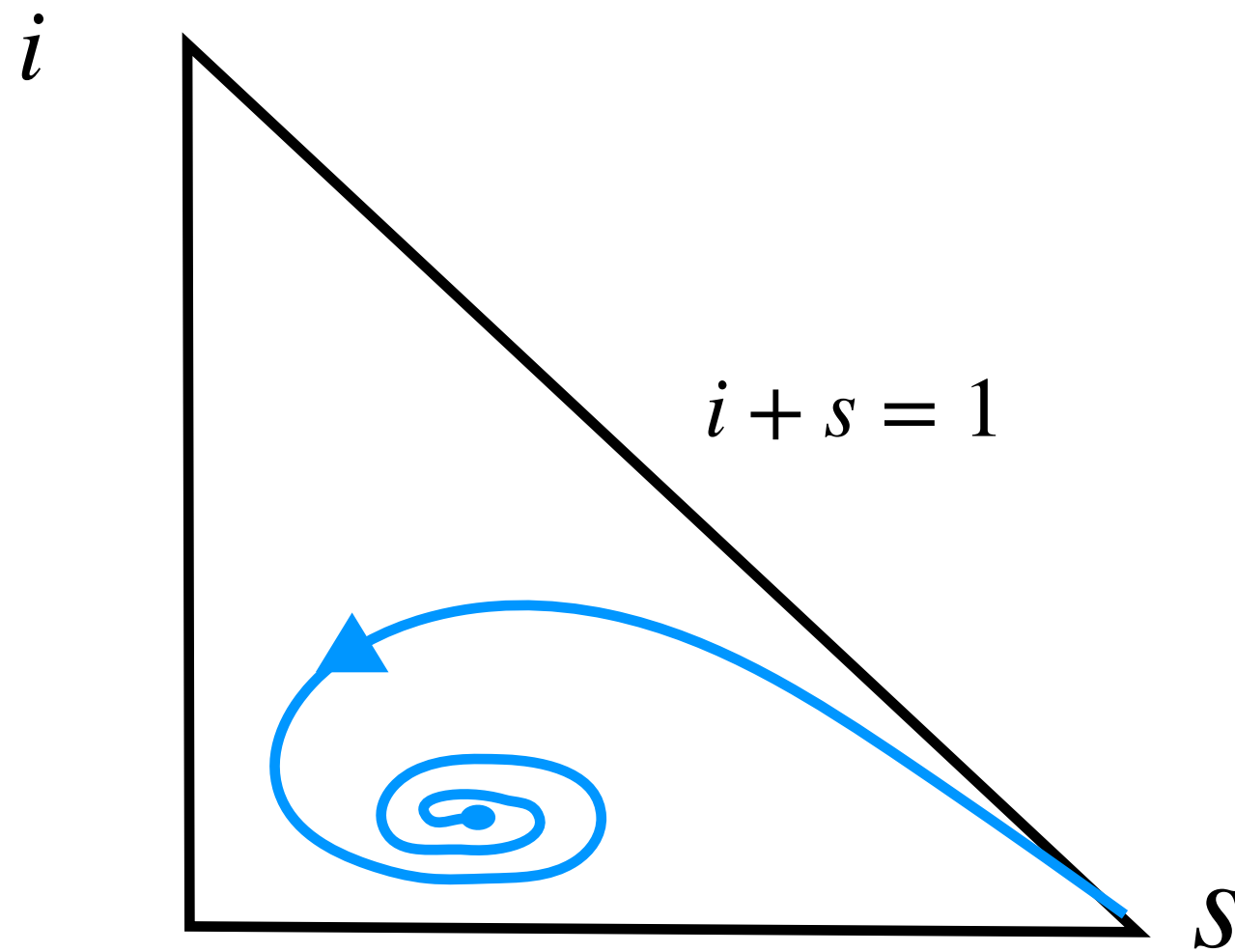
$$s \approx 20 \% ; r \approx 80 \% \quad \text{dla } R_0 = 2.0$$

$$s \approx 11 \% ; r = 89 \% \quad \text{dla } R_0 = 2.5$$

$$s \approx 6 \% ; r = 94 \% \quad \text{dla } R_0 = 3.0$$

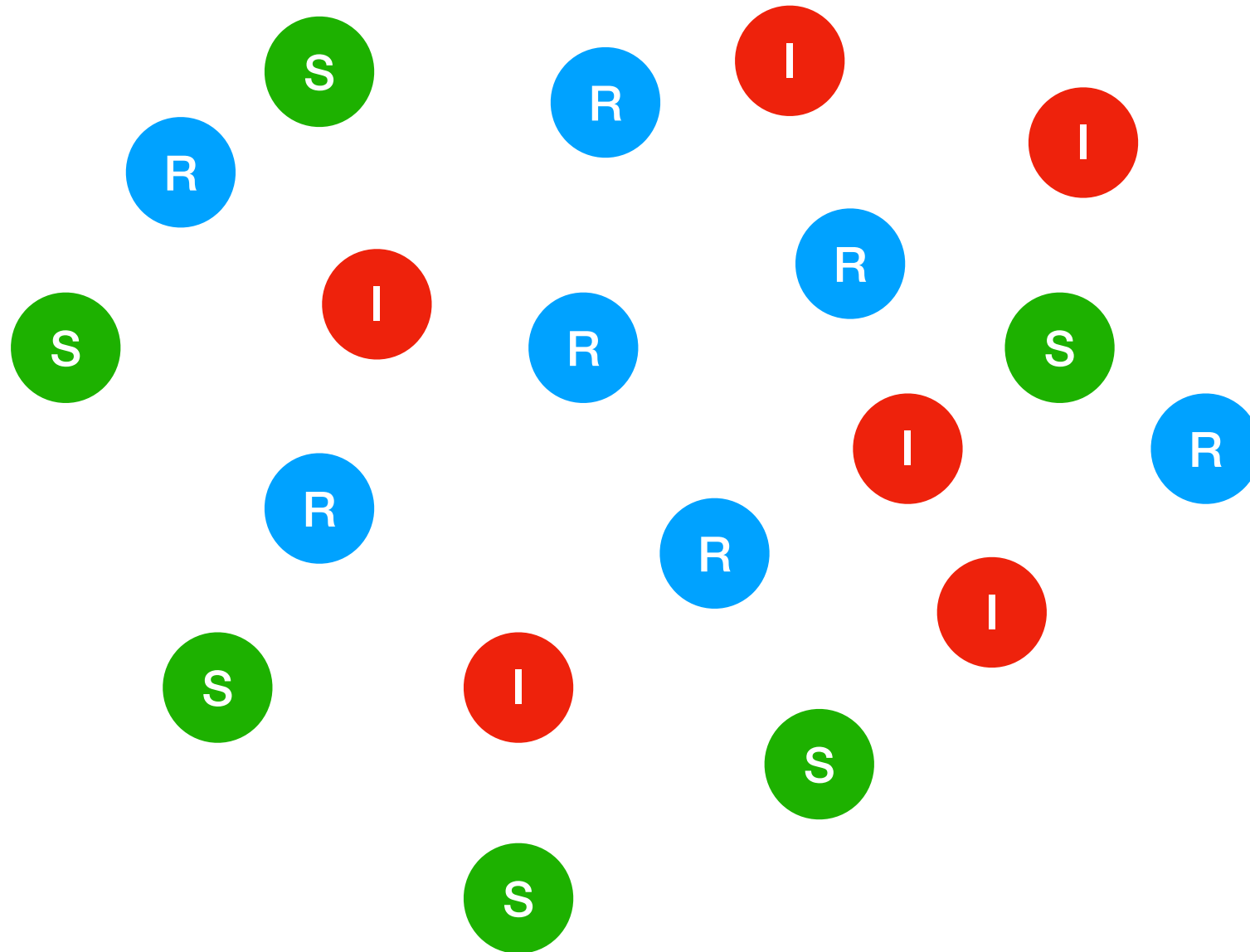
Od pacjenta zero do odporności zbiorowiskowej



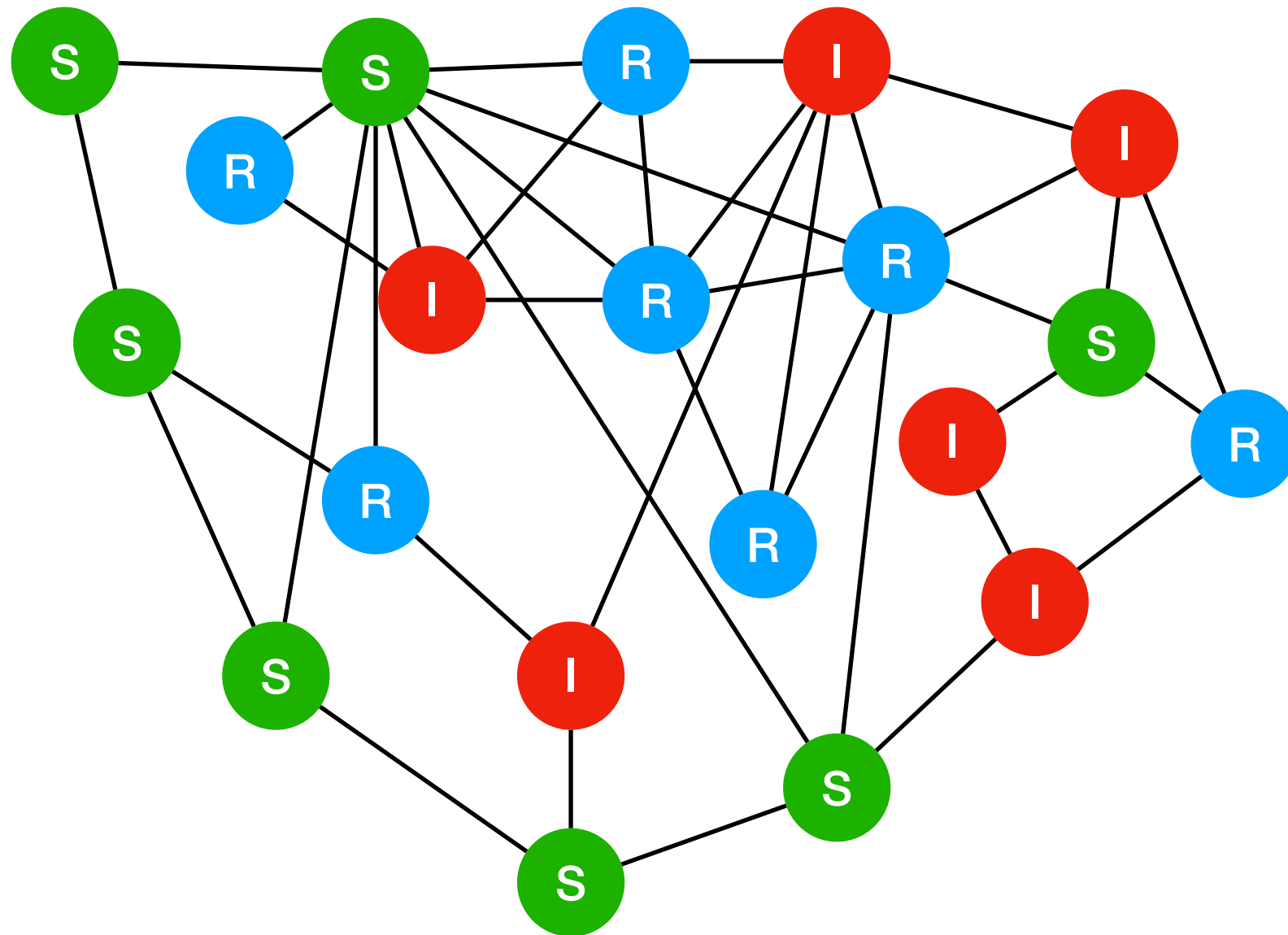


Modelowanie agentowe (agent based modeling)

Układ składa się z agentów podatnych, zainfekowanych, ozdrowiałych



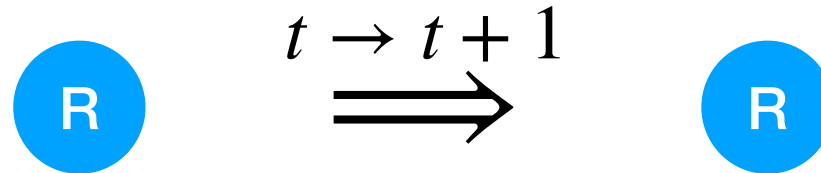
Sieć kontaktów społecznych



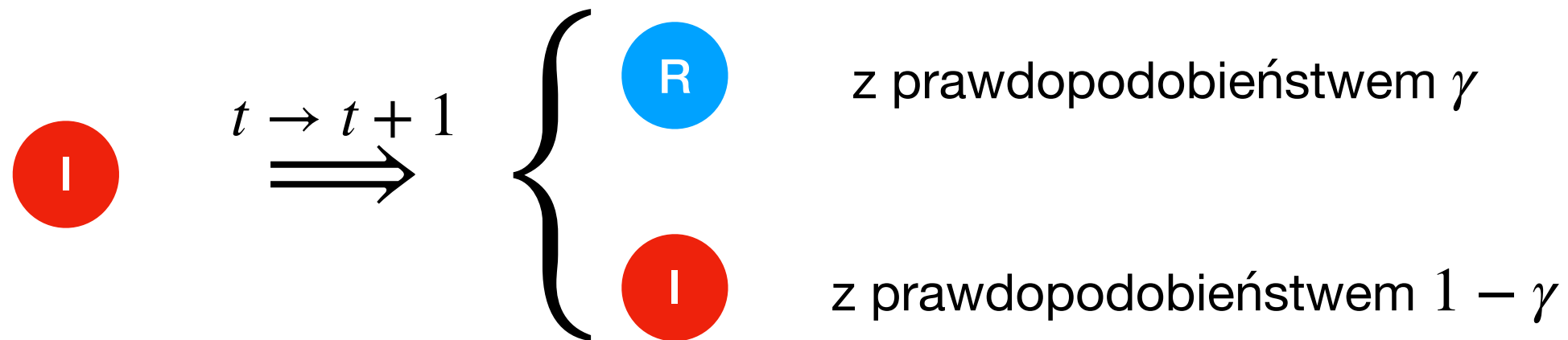
Metoda Monte-Carlo

Łańcuch Markowa generuje stany w kolejnych krokach czasowym (np. dzień po dniu)

Dla węzła typu R



Dla węzła typu I



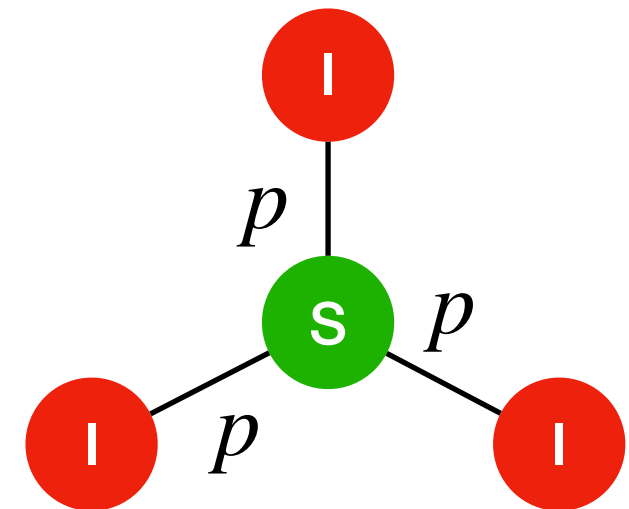
Prawdopodobieństwo pozostania zainfekowanym i średni czas trwania infekcji

$$P(t) = \gamma(1 - \gamma)^{t-1}, \quad \dots \quad t = 1, 2, \dots$$

$$\tau = \langle t \rangle = \frac{1}{\gamma}$$

p prawdopodobieństwo przeniesienia infekcji w ciągu jednego
jednego zainfekowanego sąsiada

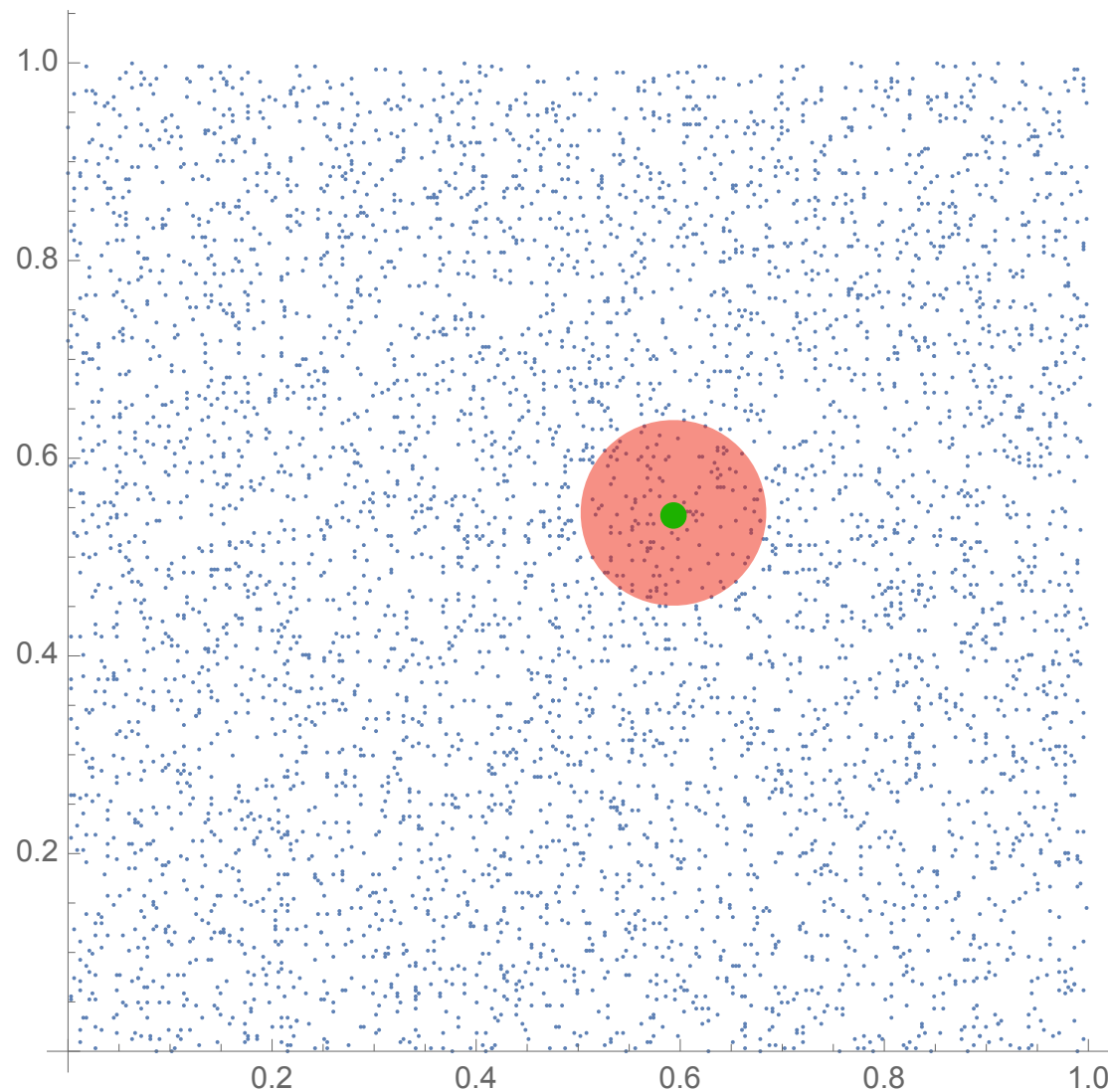
$p_i = 1 - (1 - p)^i$ prawdopodobieństwo przeniesienia infekcji
w ciągu jednego dnia od i zainfekowanych sąsiadów



Z tych parametrów można wyliczyć R_0 :

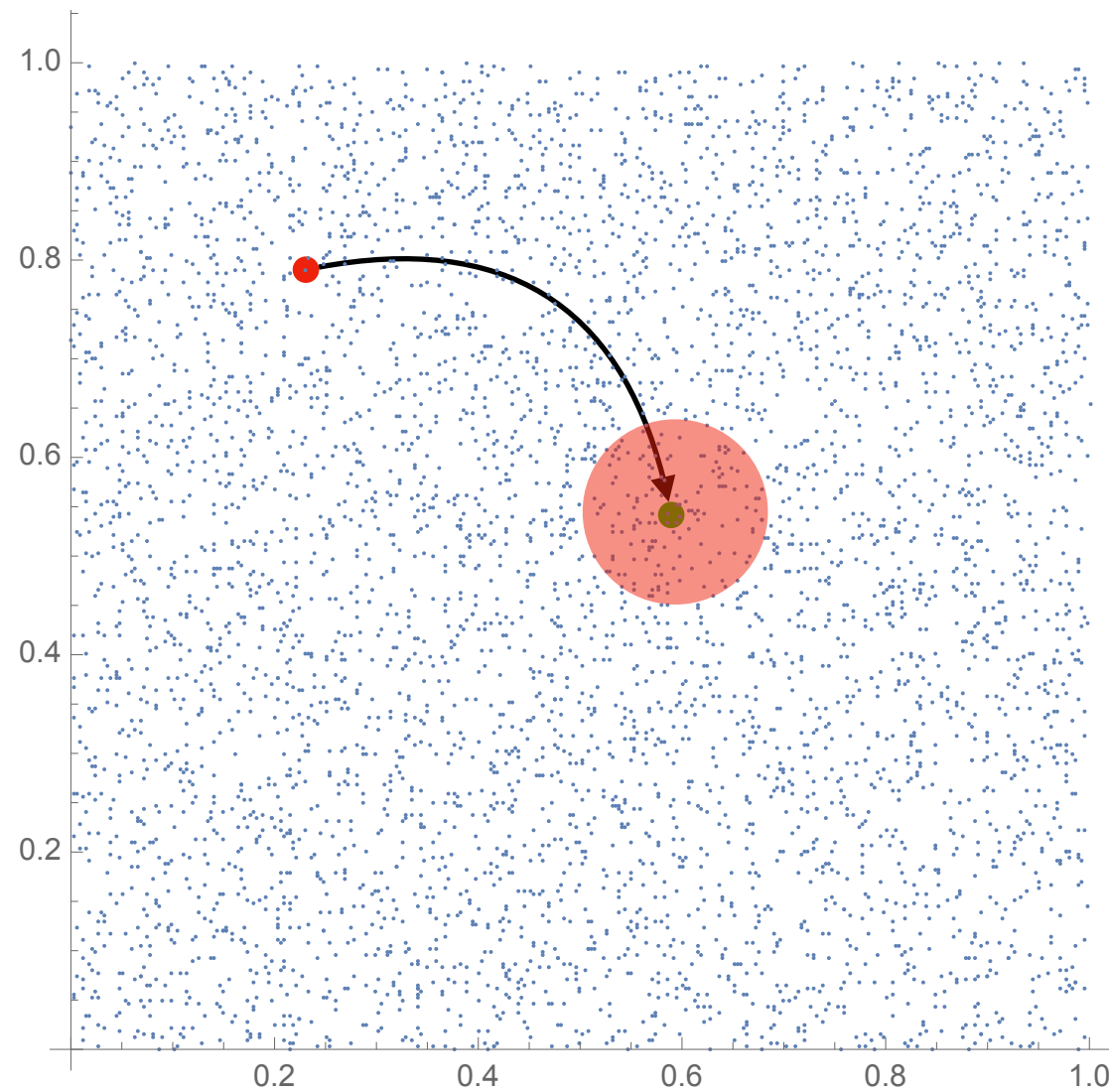
$$R_0 = \langle k \rangle \frac{p}{\gamma + p(1 - \gamma)}, \quad \text{gdzie } \langle k \rangle = \text{średnia liczba kontaktów społecznych}$$

M. Penrose, Random Geometric Graphs, Oxford University Press, 2003



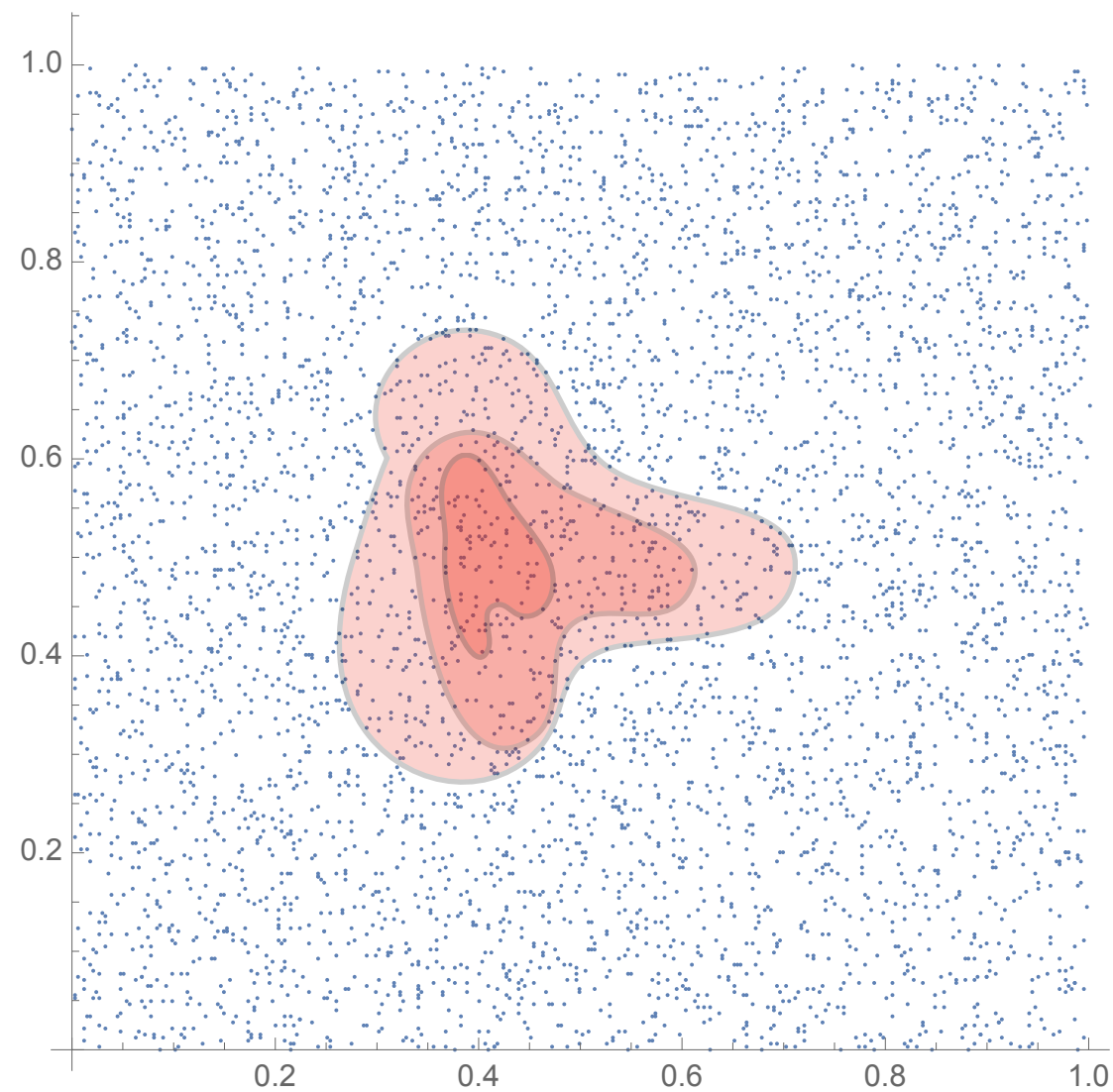
Jeżeli $d_{ij} < \epsilon$, to ij są połączone na sieci

$$\langle k \rangle = (N - 1)\pi\epsilon^2 \quad (\text{w symulacjach } N = 10^5 - 10^6, \langle k \rangle = 100)$$



Zarażanie lokalne z prawdopodobieństwem: $1 - \alpha$
i na dużą odległość z prawdopodobieństwem: α

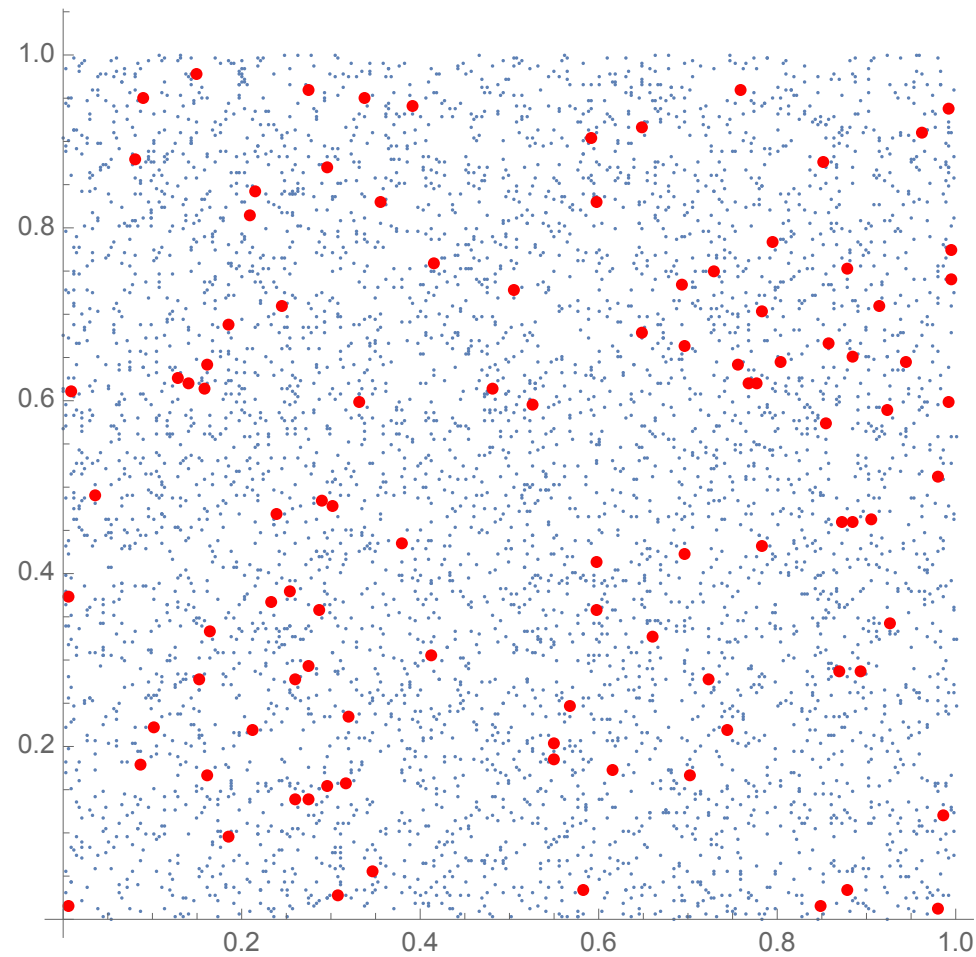
$$\alpha = 0$$



$$S(x, t), I(x, t), R(x, t)$$

Czarna śmierć w latach 1346-53 w Europie: prędkość frontu wynosiła koła 600 km/rok

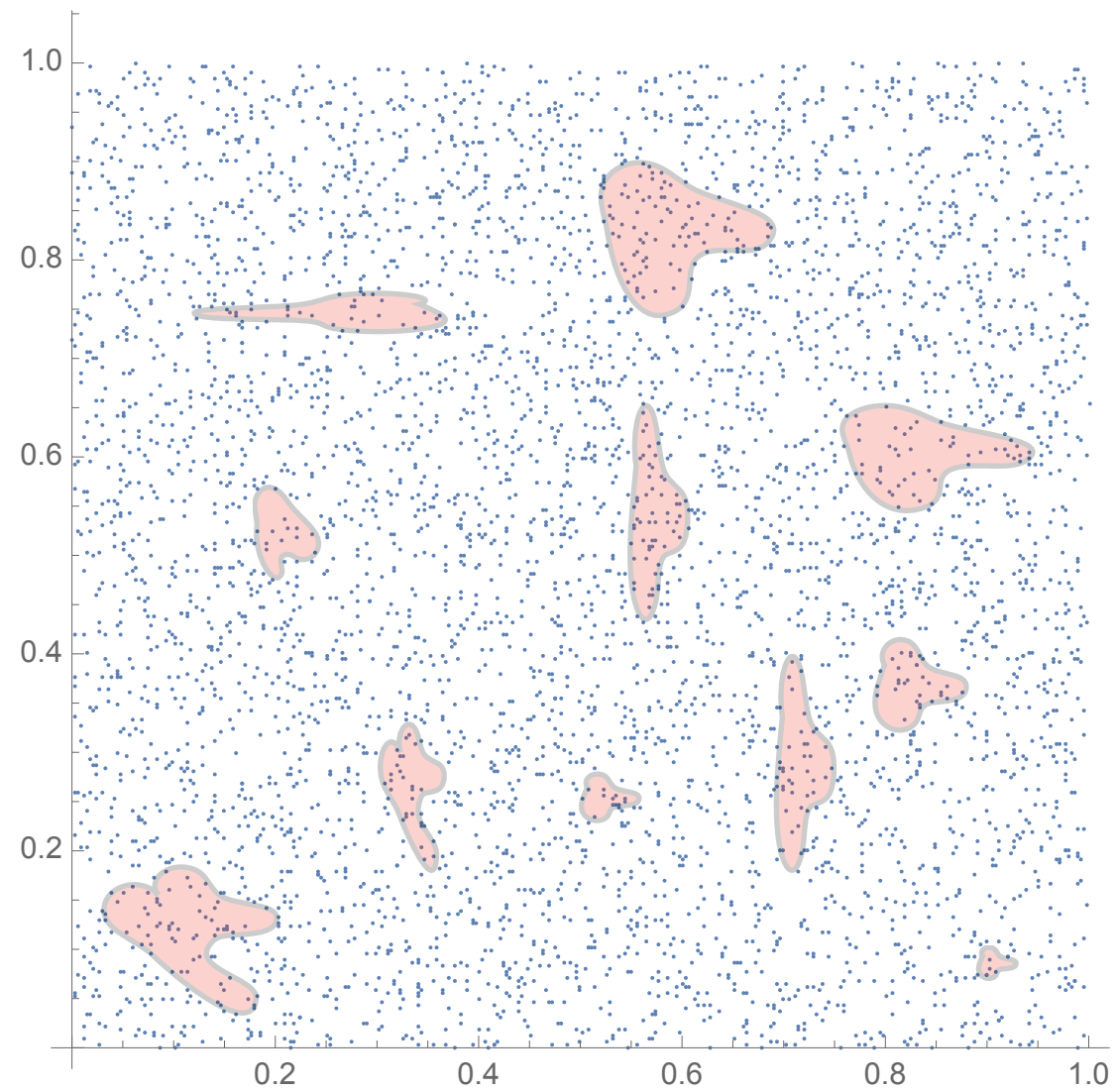
$$\alpha = 1$$



$$S(t), I(t), R(t)$$

Wiele ognisk a lokalnie zachowanie dyfuzyjne

$$\alpha \approx 0.01$$

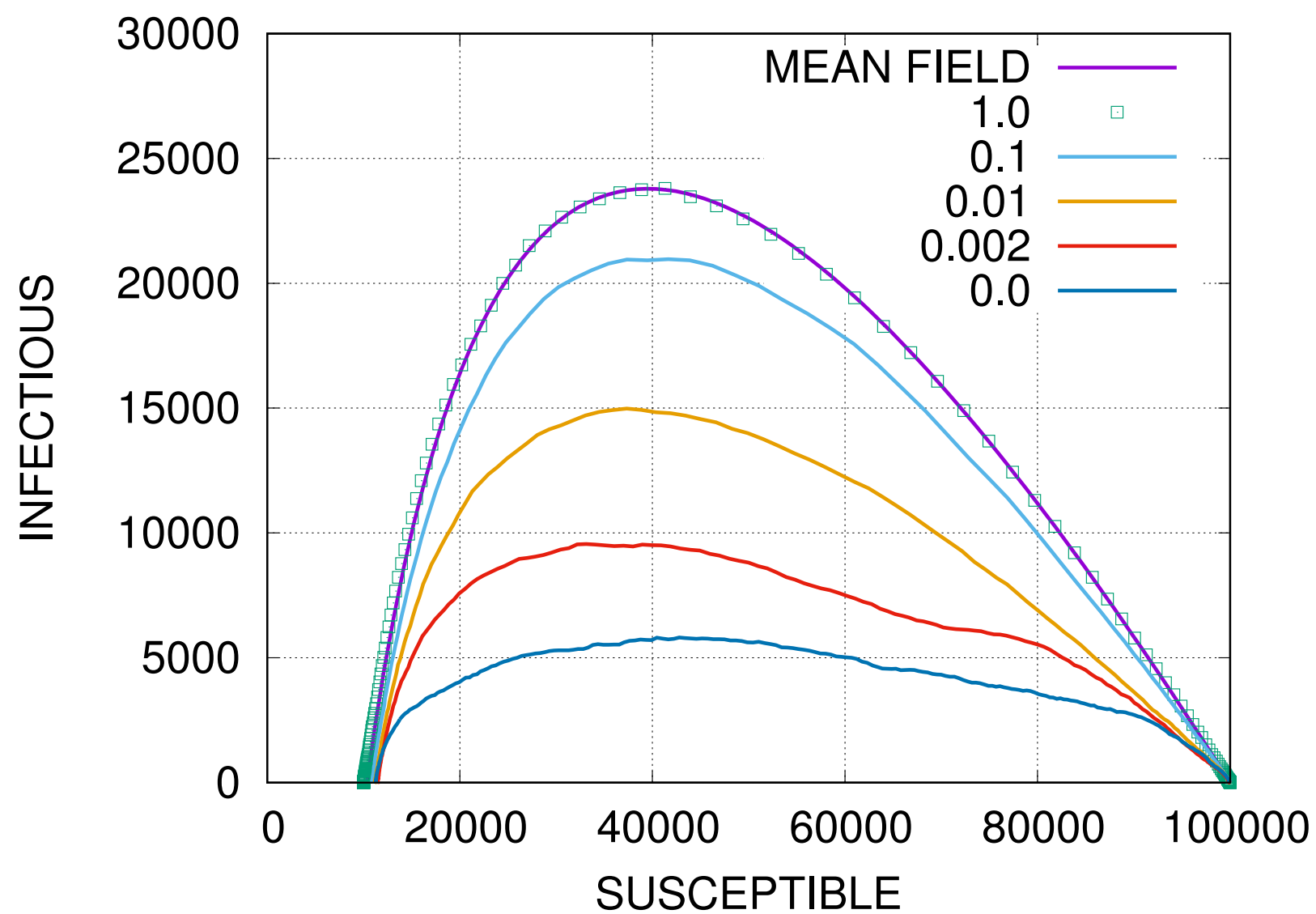


- Interesuje nas okres przed wprowadzeniem szczepień (10^3 dni)
- SIR = ozdrowieńcy uzyskują trwałą odporność
- występowanie SARS $\sim 1\%$ Diamond Princes (12/712)
- SARS z dużym prawdop. prowadzi śmierci, jeżeli pacjent nie uzyska pomocy
- podpięcie do respiratora zmniejsza prawdopodobieństwo śmierci
- korelacja między wiekiem, stanem zdrowia a śmiertelnością na SARS-Cov2
- prawdopodobieństwo śmierci z innych powodów wzrasta w trakcie epidemii
- możliwe lokalne i nielocalne mody transmisji

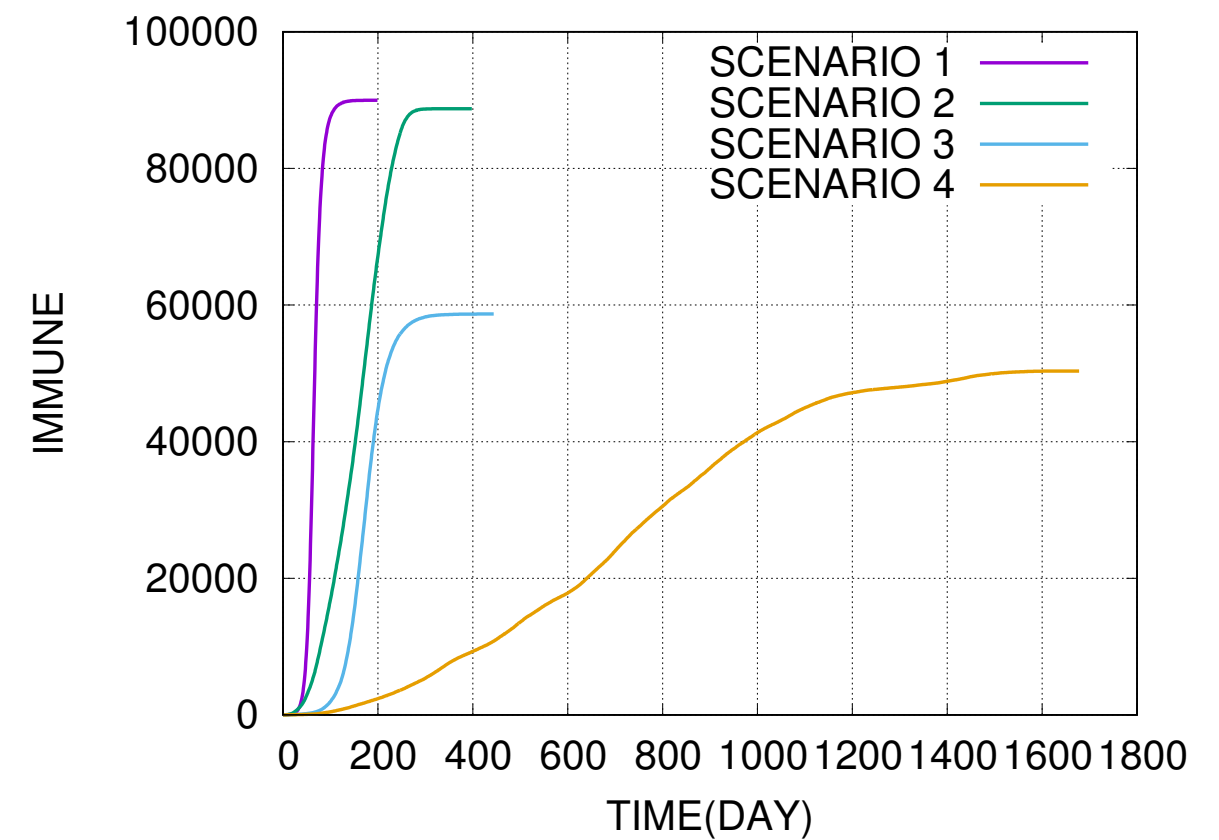
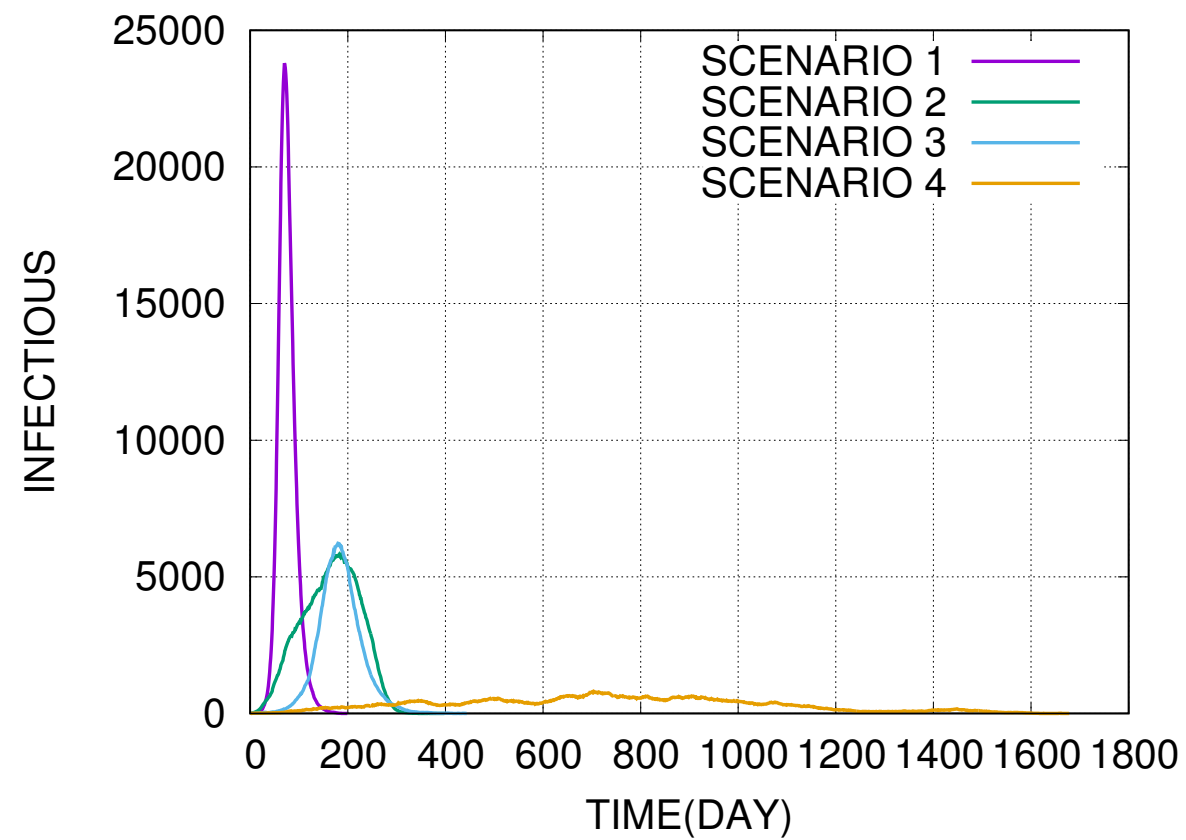
- Symulacja Monte-Carlo dla $N = 10^5 - 10^6$ osób przez 10^3 dni na sieci geometrycznej sieci losowej $\langle k \rangle = 100$, $R_0 = 2.5$, $\tau = 10$
- ustalony rozmiar populacji MSIR (D $\rightarrow$ B)
- występowanie SARS = 1 %
- uproszczony wzorzec demograficzny:
młodzi(zdrowi) /starsi(schorowani) 75 % / 25 %
- prawdop. wystąpienia SARS i śmierci zależą od grupy wiekowej/zdrowotnej
- wydajność służby zdrowia mierzona jest liczbą respiratorów
- prawdop. śmierci z przyczyn „necovidowych” wzrasta w trakcie epidemii
- możliwe lokalne i nielocalne formy transmisji (parametr α)

- liczba respiratorów na 10^5 mieszkańców
26.6 w Polsce (PAP, marzec 2020)
52.6 w USA (NYT, marzec 2020)
- dzienna śmiertelność na sto tysięcy mieszkańców (w latach 2007-2014) wg WHO
2.74(3) w Polsce
2.30(18) w USA
- **model symuluje 3 powiązane procesy stochastyczne: epidemia MSIR, dostępność respiratorów i wzrost śmiertelności z powodów nie związanych bezpośrednio z zarażeniem covidem o $x\%$**

- Przykład: USA 2017: 647 457 choroby serca + 599 108 nowotwory ze wszystkich zgonów 2 813 503 co stanowi łącznie 43% zgonów Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/>
- Cancer Research UK oszacowało, że w kolejnych 5 latach z powodu roku opóźnień diagnostycznych umrze na raka 5-10% osób więcej
The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: A national, population-based, modelling study Lancet Oncol. 2020,21, 1023–1034
- 40% chorych na serce uzyskuje pomoc poza optymalnym oknem czasowym
A survey by the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes 2020,6, 210–216.
- wg rejestru PESEL liczba zgonów w Polsce wzrosła z 418147 w 2019 roku do 485259 w 2020 roku, czyli o **67112**, co stanowiło **13.8%**
a z powodu SARS (wg WHO) zmarło 29119 do początku stycznia 2021, co stanowiło **6%** zgonów

Portret fazowy w zależności od α 

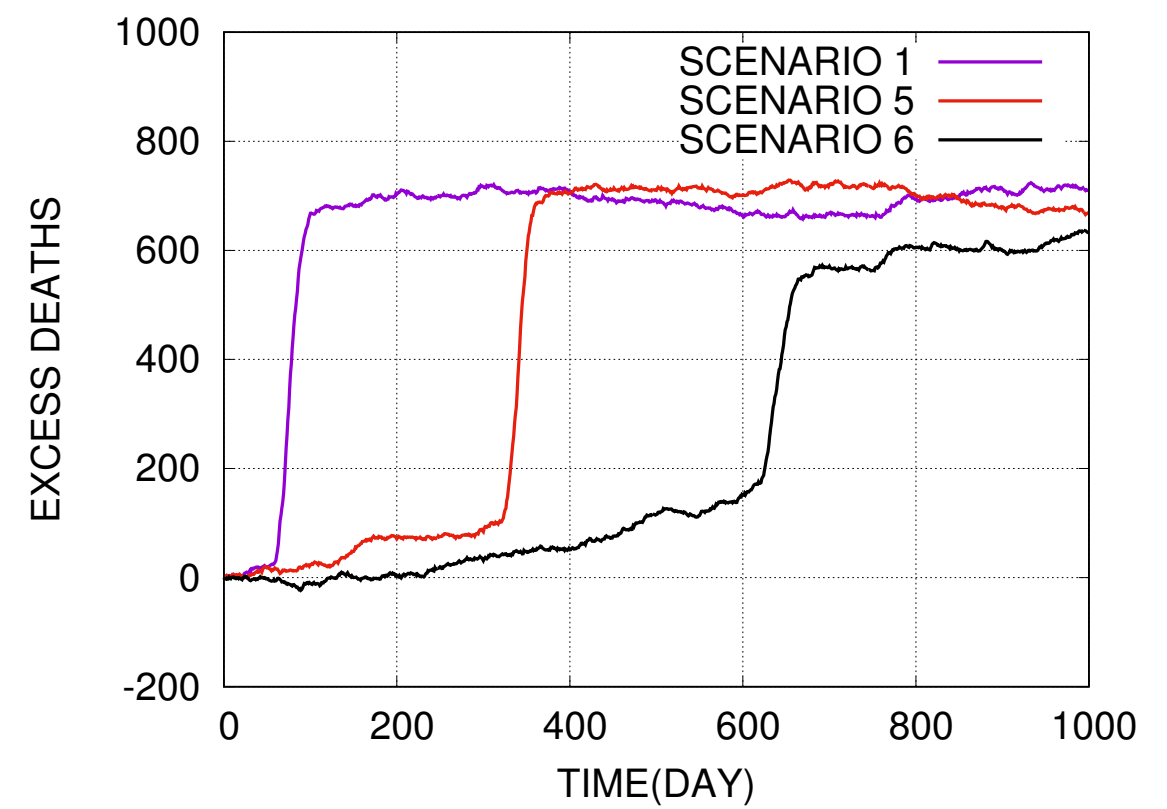
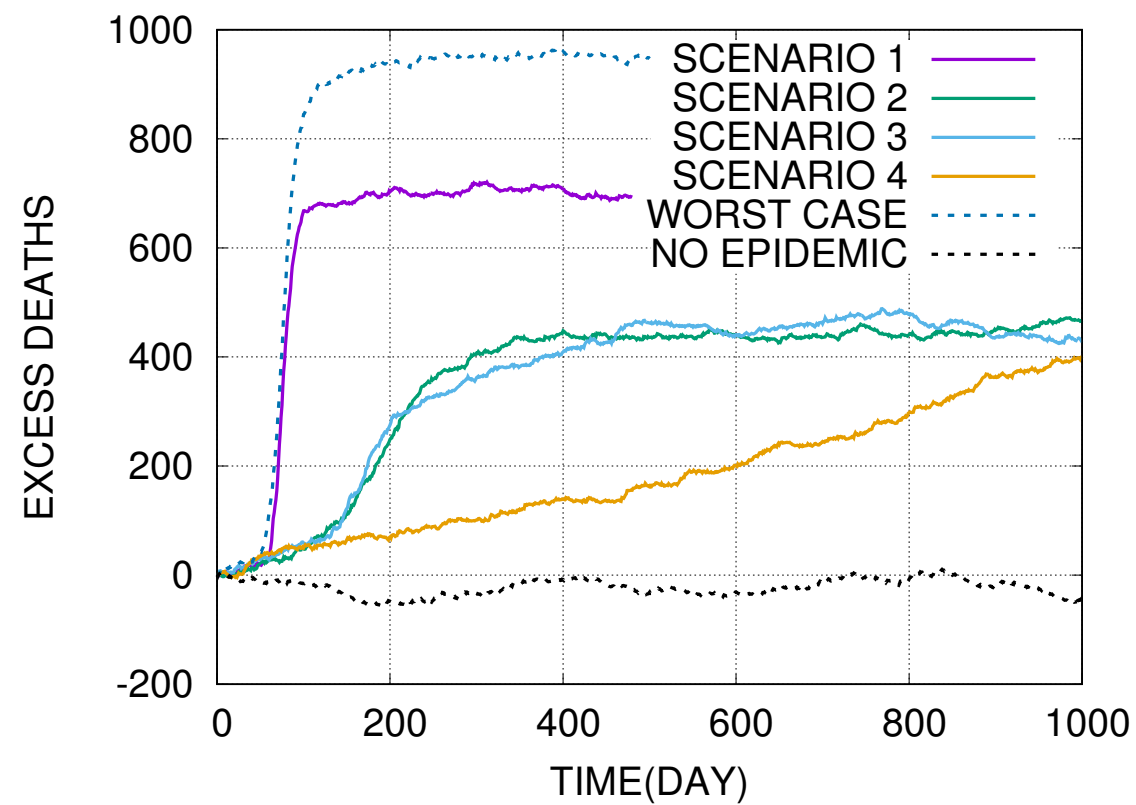
- S1: $R'_0 = R_0 = 2.5; \alpha = 1$ strategia 'do-nothing'
- S2: $R'_0 = R_0 = 2.5; \alpha = 0$ ograniczenie kontaktów dalekiego zasięgu
- S3: $R'_0 = 1.5 < R_0; \alpha = 1$ dystans społecznych
- S4: $R'_0 = 1.5 < R_0; \alpha = 0$ 'quasi-lockdown'
- S5: 'quasi-lockdown' przez 300 dni a później strategia 'do-nothing'
- S6: 'quasi-lockdown' 600 dni a później strategia 'do-nothing'



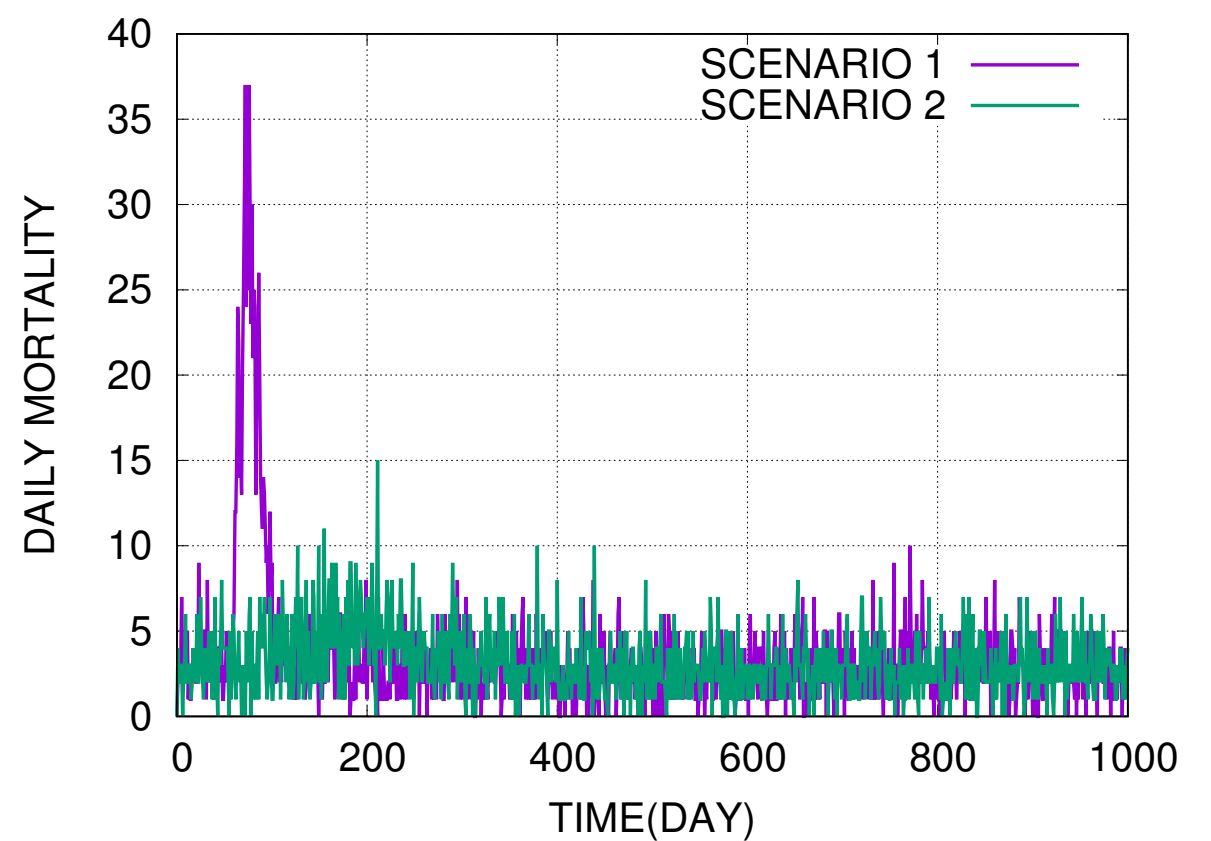
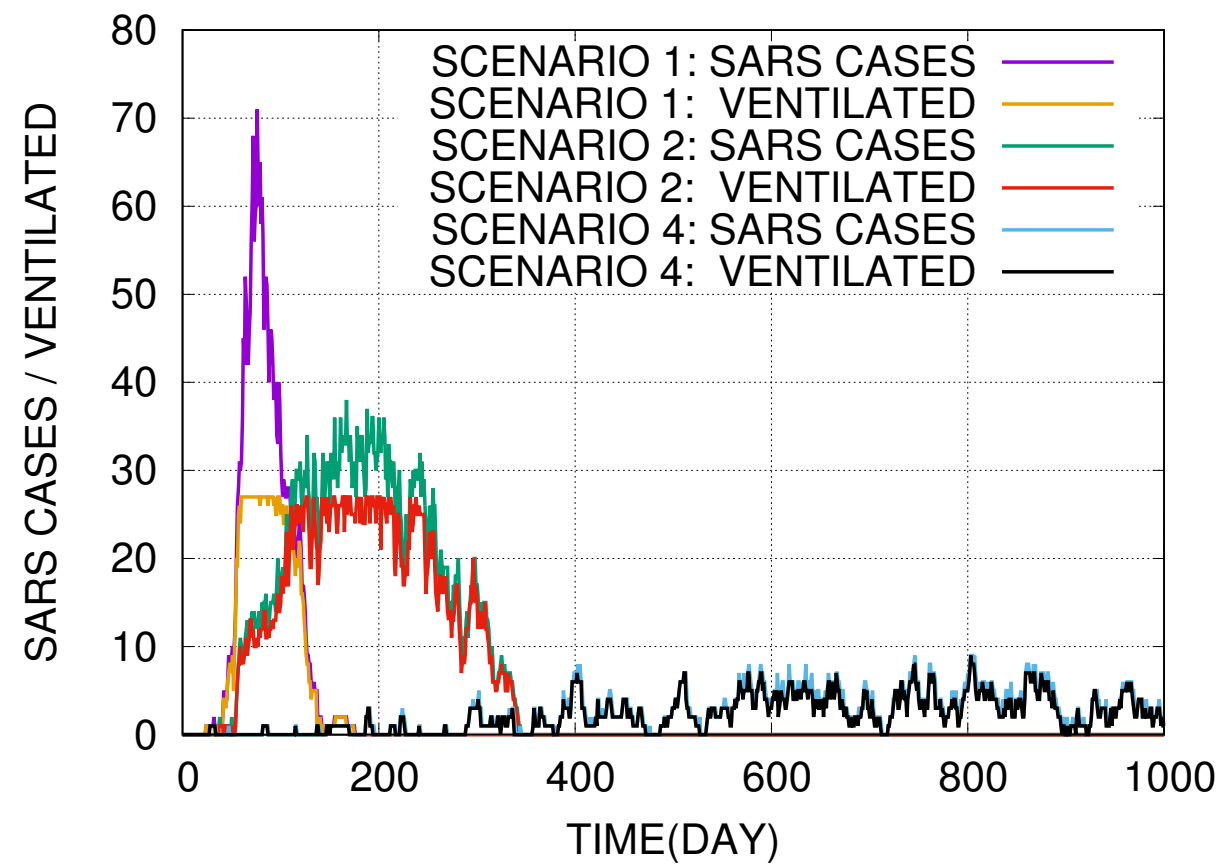
Scenario	A	T	r_{hi}	R_{hi}/T
1	0.86(22)%	218.5(1.3)	89.821(12)	413.6(2.2)
2	0.91(23)%	420.3(2.8)	88.768(13)	212.9(1.4)
3	12.02(61)%	424.4(3.1)	59.333(41)	141.18(98)
4	14.60(72)%	1529(20)	52.05(10)	35.01(46)

dla porównania 27 000 przypadków na dzień w Polsce
oznacza 71 przypadków na sto tysięcy

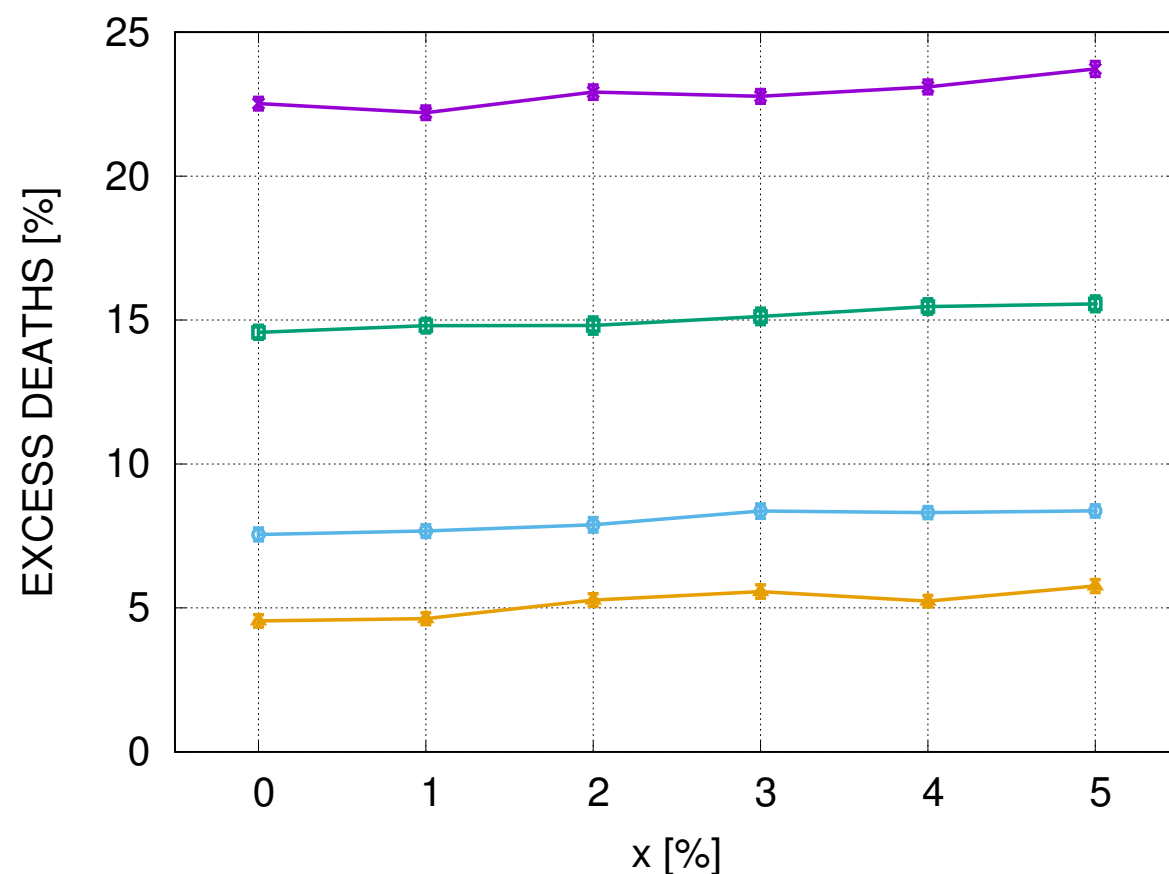
Statystyka nadwyżkowych zgonów ($x=10\%$)



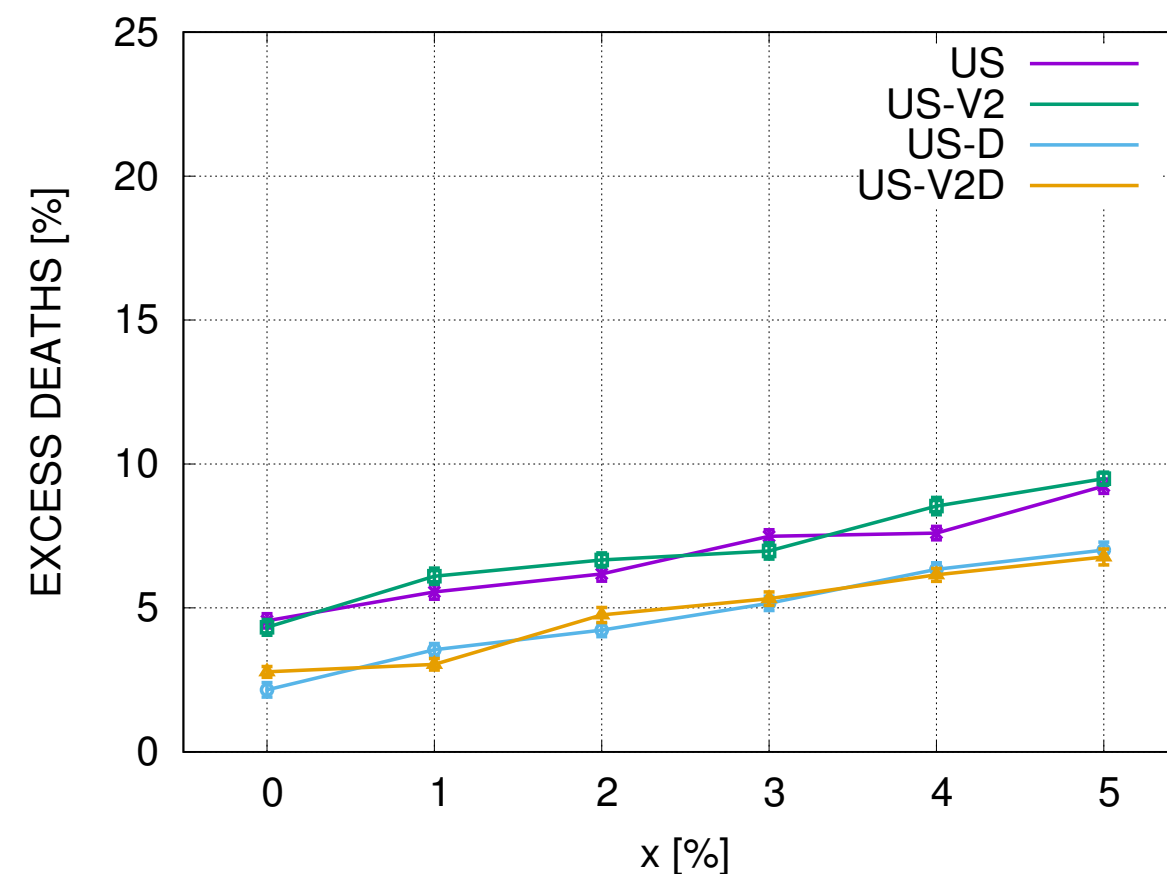
Zgony z powodu SARS (niewydolność opieki systemu zdrowia)



‘do-nothing’



‘lock-down’



US

US-V2 podwojona liczba respiratorów

US-D2 obniżenie śmiertelności na SARS-CoV2 o 50%

US-V2D obniżenie śmiertelności na SARS-CoV2 o 50% + podwojona liczba respiratorów)

- spowolnienie epidemii a później pełne zniesienie restrykcji daje taki sam efekt jak strategia niewprowadzania restrykcji (tylko że wzrost odwleka wzrost zakażeń)
- w krajach o słabo rozwiniętej służbie zdrowia (mało respiratorów i łóżek szpitalnych nie ma sensu wprowadzać restrykcji)
- przedłużanie epidemii (zbyt duże jej spowolnienie) może skutkować dodatkowymi zgonami z innych przyczyn
- 'lock-down' ma sens jeżeli istnieje szansa na wprowadzenie szczepionki w krótkim czasie bez szansy na szczepionkę nie ma sensu spowalniania epidemii;
- optymalna prędkość epidemii mierzona przez liczbę nowych przypadków na dzień zależy od wydajności służby zdrowia: w modelu jest to liczba respiratorów podzielona przez okres trwania zakażenia V/τ podzielona przez częstość ciężkiego przebiegu (SARS);
- model można poprawiać na wiele sposobów (wiele grup badawczych modeluje rozwój przy użyciu rzeczywistych danych i używa ich do prognozowania)