

Matematyka i epidemiologia

J. Banasiak

Politechnika Łódzka i Uniwersytet w Pretorii i



Nauki matematyczne

Celem nauk matematycznych jest zrozumienie praw natury poprzez rozumowanie symboliczne i operowanie abstrakcyjnymi strukturami. Zatem w naukach matematycznych staramy się:

- odkryć i zanalizować związki pomiędzy tymi abstrakcyjnymi strukturami (matematyka „czysta”),
- zrozumieć możliwie liczne cechy świata zewnętrznego dopasowując je do badanych struktur abstrakcyjnych poprzez modelowanie matematyczne, ich analizę oraz przeformułowanie w sposób zrozumiały dla komputerów, oraz wykorzystanie wyników obliczeń numerycznych do interpretacji i przewidywania świata zewnętrznego (matematyka stosowana),
- wnioskować o własnościach świata rzeczywistego na podstawie danych obserwacyjnych używając abstrakcyjnych struktur i argumentacji, wypracowanych powyżej (statystyka matematyczna, uczenie maszynowe).

Dla jakichkolwiek zastosowań matematyki kluczowym zagadnieniem jest sposób, w jaki nasz wewnętrzny aparat poznawczy jest połączony ze światem zewnętrznym. Zatem pojęcie **modelowania matematycznego** jest centralnym pojęciem w matematyce stosowanej. Pamiętajmy:

matematyka zawsze odpowiada na pytania o modelu, a nie o świecie zewnętrznym.

Zatem to, co matematyka mówi o świecie zewnętrznym zależy wyłącznie od tego, jak dobrze jest on reprezentowany przez model matematyczny.

Czyli matematyka jest

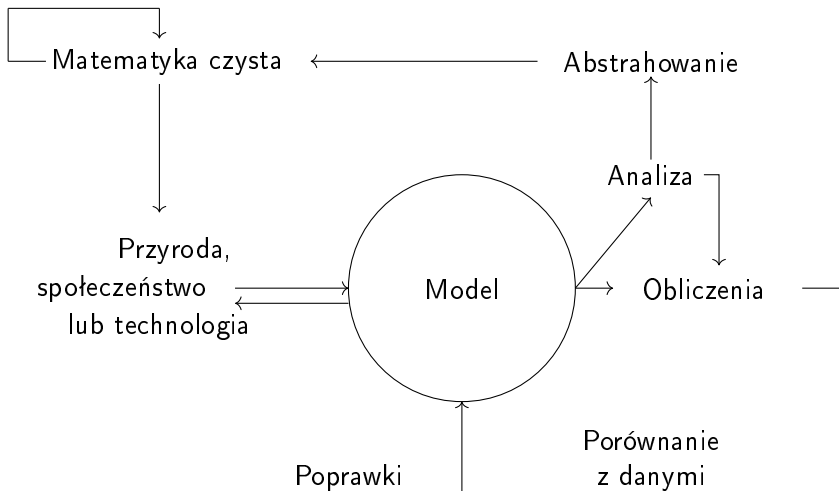
- w najgorszym przypadku, językiem nauki,
- a w najlepszym, szóstym zmysłem, pomostem pomiędzy naszym umysłem a wszechświatem.

Innymi słowy, poszukujemy odpowiedzi na pytanie, czy dzięki matematyce nasz umysł może przekroczyć granice wyznaczone przez zmysły, konstruując obiekty myślowe mające swoje odpowiedniki we wszechświecie, a niedostępne bezpośrednio dla zmysłów, i czy możemy w wiarygodny sposób używać tych obiektów do przewidywania zdarzeń, które mogą być bezpośrednio weryfikowane.

Podstawy modelowania matematycznego.

Jak mówiliśmy wcześniej, **modelem matematycznym** nazywamy abstrakcyjny obiekt, często równanie, które opisuje w sposób ilościowy zachowanie określonych obiektów i, idealnie, umożliwia prognozowanie ich zachowań.

Innymi słowy, model matematyczny to matematyczna reprezentacja naszej wizji świata zewnętrznego (bądź jego fragmentu) umożliwiająca przewidywanie zachodzących w nim zmian.



Jesteśmy z tego świata i żadna idea nie powstaje całkowicie w nas, bez odniesień do świata zewnętrznego (Ch.Shastri, AMS Notices).

Pamiętajmy, że

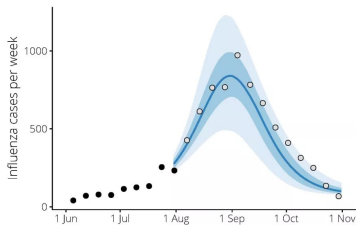
- Modelowanie matematyczne to nie matematyka — nie można udowodnić, że dany model jest poprawny.

Tak naprawdę,

- *Każdy model jest błędny; pytaniem praktycznym jest, jak błędny musi on być, aby przestał być użyteczny.*

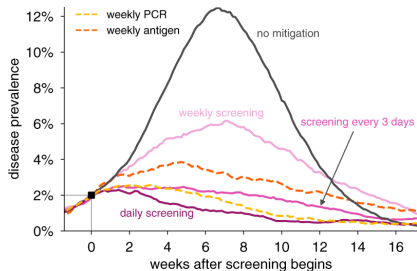
Modelowanie epidemii–podstawowe pytania

- Jak zbudować poprawny model wybuchu epidemii?
- Jak można wykorzystać ten model, aby poprawić skuteczność interwencji?



Rysunek: Cel modelowania epidemiologicznego w czasie rzeczywistym I

1. Zbieranie początkowych danych dotyczących infekcji.
2. Zbudowanie modelu reprezentującego infekcję.
3. Symulacja numeryczna i przewidywanie przyszłego rozwoju epidemii.
4. Korekta modelu.



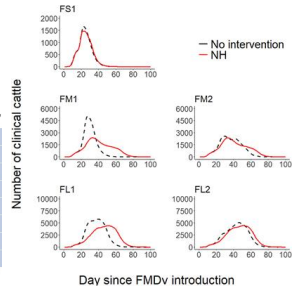
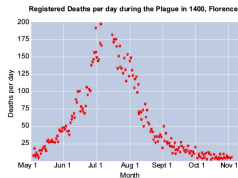
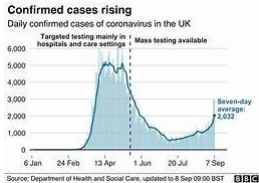
Rysunek: Cel modelowania epidemiologicznego w czasie rzeczywistym II

5. Badanie wpływu różnych środków zaradczych na rozprzestrzenianie się infekcji.
6. Kontakt z sektorem medycznym.

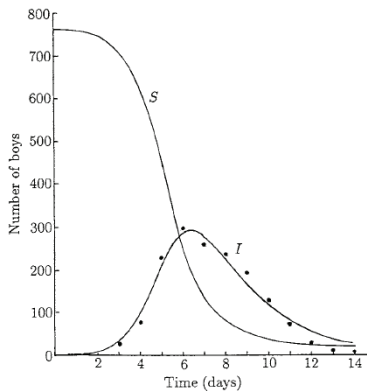
Jak zbudować poprawny model wybuchu epidemii?

- Typowy kształt krzywej opisującej liczbę zachorowań I .
- Budowa prostych modeli epidemiologicznych.
- Podstawowe pojęcia epidemiologiczne: podstawowa liczba reprodukcyjna R_0 , odporność stadna.
- Proste uogólnienia modelu.

Charakterystyczny kształt krzywej przebiegu jednej fali epidemii

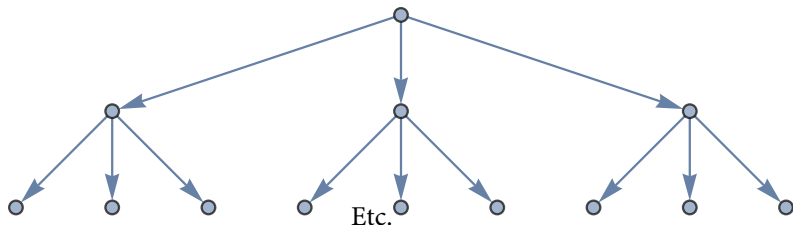


Rysunek: Przebieg epidemii Covidu-19, dżumy i choroby dłoni, stóp i jamy ustnej.



Rysunek: Grypa w angielskim internacie

Budowanie prostego modelu epidemii

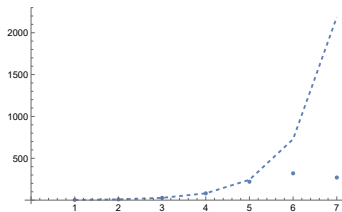
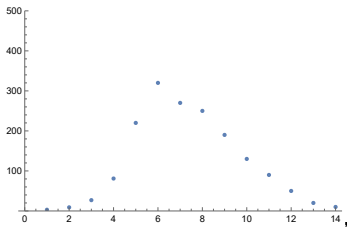


Rysunek: Rozprzestrzenianie się epidemii, gdy jeden zainfekowany zaraża trzy osoby w jednostce czasu.

Liczba nowych infekcji dana jest za pomocą ciągu geometrycznego

$$I(t) = 3^t, t = 1, 2, 3, \dots$$

Porównajmy ten model z danymi rzeczywistymi.



Rysunek: Dane obserwacyjne grypy w internecie (lewy wykres) i porównanie ze wzrostem geometrycznym $I(t) = 3^t$ (prawy wykres).

Nie zachwycające...

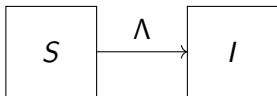
Model wymaga korekty poprzez uwzględnienie epidemiologicznych aspektów procesu.

Co pominęliśmy w poprzednim modelu?

- Aby zakażać, zarażona osoba musi mieć kontakt z niezarażonymi (podatnymi).

Budujemy model przedziałowy (kompartimentowy), aby obserwować liczbę osób w różnych stadiach infekcji i ich wzajemny wpływ.

Najprostszym modelem jest model SI, którym populacja podzielona jest na grupę podatnych S i zarażających I .



Spróbujmy zbudować model matematyczny odpowiadający opisanemu powyżej schematowi. Będzie się on składał z dwóch równań opisujących tempo zmian liczebności zbiorów S i I . Rozważmy chwilę t i bliską jej chwilę $t + \Delta t$. Wówczas, uwzględniając wyłącznie zmiany spowodowane zarażeniami, otrzymujemy prawo zachowania

$$\begin{aligned} S(t + \Delta t) - S(t) &= -\text{liczba zarażeń w czasie } \Delta t \\ &= -\text{przeciętna liczba zarażeń } \Delta t =: -\Lambda(t)\Delta t. \end{aligned}$$

Zakładając, że funkcja S jest różniczkowalna (!), otrzymujemy

$$S' = -\Lambda S.$$

Jak możemy wyrazić Λ ? To zależy od choroby i otoczenia. W najprostszym przypadku, przyjmujemy, że jeden zarażający może zarazić część β całej populacji w jednostce czasu. Wówczas Λ dana jest za pomocą prawa działania masy,

$$\Lambda = \beta SI,$$

i, zakładając, że każdy zarażony staje się od razu zakaźny, otrzymujemy

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI, \\ I' &= \beta SI. \end{aligned} \tag{1}$$

Zwróćmy uwagę, że liczebność całej populacji N jest dana wzorem

$$N = S + I.$$

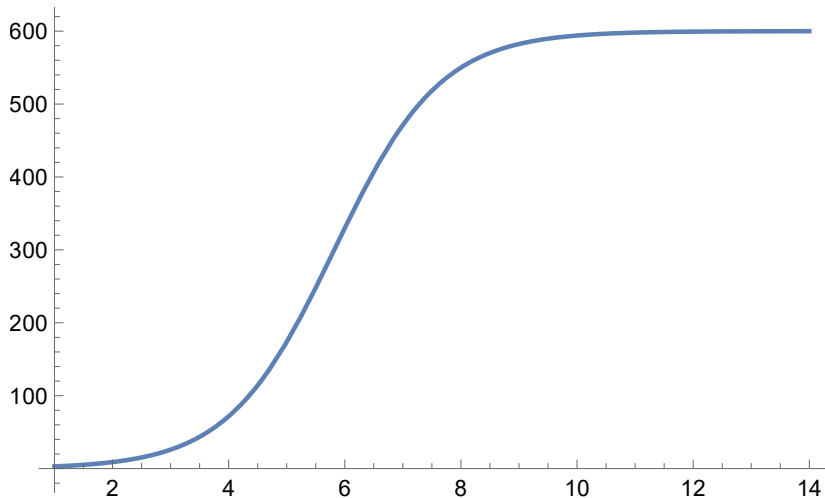
Dodając stronami równania w (1), otrzymujemy

$$N' = (S + I)' = 0,$$

zatem w tym modelu populacja jest stała, $N = K$. Dzięki temu $S = K - I$ i (1) jest równoważne jednemu równaniu

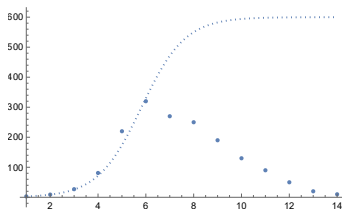
$$I' = \beta I(K - I).$$

Jest to jedno z podstawowych równań dynamiki populacyjnej, zwane równaniem logistycznym, którego rozwiązanie ma charakterystyczny kształt



Rysunek: Krzywa logistyczna.

Spróbujmy dopasować tę krzywą do danych obserwacyjnych.

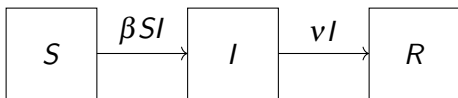


Rysunek: Krzywa logistyczna (kropkowana) i dane obserwacyjne.

Trochę lepiej - nasz nowy model wychwytuje spowolnienie tempa zachorowań, ale nie przewiduje spadku liczby nowych zarażeń.

Musimy dokonać kolejnej korekty modelu, uwzględniając więcej faktów z epidemiologii.

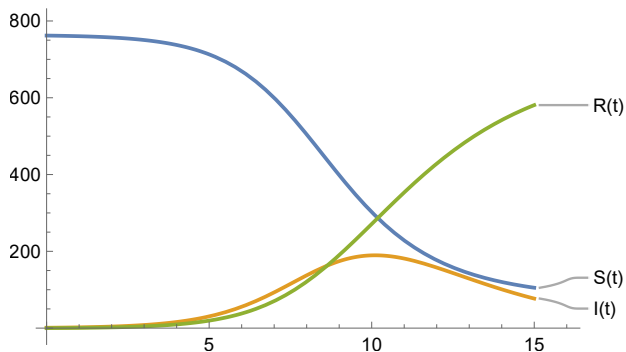
Przypomnijmy, że w modelu SI zarażony osobnik pozostawał chory i zakaźny przez całe życie. Większość chorób, w szczególności grypa, ma inny przebieg i chorzy po krótkim okresie zakaźnym zdrowieją i nabywają odporności. Wprowadzamy zatem nową klasę - zdrowych i odpornych R .



Schemat ten daje układ równań

$$\begin{aligned}S' &= -\beta SI, \\I' &= \beta SI - \nu I, \\R' &= \nu I.\end{aligned}\tag{2}$$

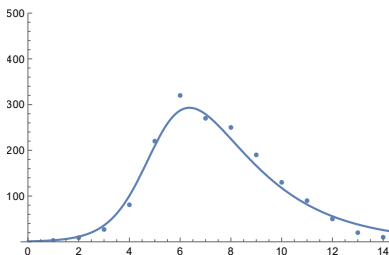
Ilustracja rozwiązania (2).



Rysunek: Rozwiązanie (2)

W modelu tym klasa I zmniejsza się dzięki zdrowieniu chorych w tempie νI , gdzie $\frac{1}{\nu}$ jest przeciętnym czasem trwania choroby. Można to sobie uświadomić, zauważając, że jeśli osobnik pozostaje w jakimś stanie przeciętnie przez czas T , to prawdopodobieństwo, że opuści ten stan w jednostce czasu (czyli tempo opuszczania stanu) wynosi $\frac{1}{T}$.

Ponownie sprawdzimy, czy rozwiązanie można dopasować do danych.



Rysunek: Rozwiązanie $I(t)$ z $\beta = 0.00218$ i $\nu = 0.44$ (przecięty okres infekcji 2.27 dnia) układu (2) i dane obserwacyjne.

Całkiem dobrze dla tak prostego modelu zawierającego tylko jedną dodatkową klasę osobników, z nabytą odpornością, i dwa parametry.

Zatem, chociaż model bazuje na wielu upraszczających założeniach:

- populacja ma stałą liczebność i jest jednorodna,
- każde dwie osoby mogą się spotkać z tym samym prawdopodobieństwem,
- zarażony staje się zakaźnym natychmiast po zainfekowaniu,
- nabyta odporność nie zanika w miarę upływu czasu,

może opisywać ogólną postać infekcji i pozwala na dyskusję podstawowych pojęć epidemiologicznych.

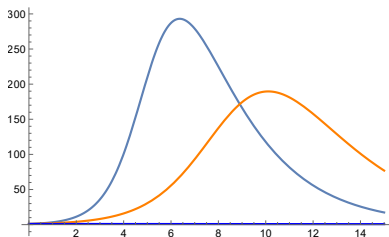
Podstawowe pojęcia epidemiologiczne

Podstawowa liczba odtwarzania (podstawowy wskaźnik reprodukcji) \mathcal{R}_0 jest całkowitą liczbą zakażeń spowodowaną przez jedną osobę zakaźną w całkowicie podatnej populacji. W modelu *SIR*, \mathcal{R}_0 to tempo, w jakim zakaźny osobnik zaraża inne osoby, pomnożone przez czas trwania okresu zakaźnego, czyli

$$\mathcal{R}_0 = \beta S(0) \cdot \frac{1}{\nu} = \beta N \cdot \frac{1}{\nu}.$$

Zauważmy, że I rośnie, gdy $\beta S(t) > \nu$, i maleje, gdy $\beta S(t) < \nu$, czyli epidemia nie wybuchnie, jeśli $\mathcal{R}_0 < 1$. Daje to wskazówkę, jakie działania prewencyjne należy podjąć aby zapobiec epidemii.

Choroby o różnych wartościach \mathcal{R}_0 powodują epidemie o różnym przebiegu.



Rysunek: Przebieg epidemii z $\mathcal{R}_0 = 3.77$ (kolor szary), $\mathcal{R}_0 = 2.6$ (pomarańczowy) i $\mathcal{R}_0 = 0.95$ (niebieski).

Odporność stadna

Przez odporność stadną rozumiemy odporność populacji na wybuch epidemii dzięki dużej liczbie uodpornionych osobników. Pamiętając, że

$$\mathcal{R}_0 = \beta S(0) \cdot \frac{1}{\nu},$$

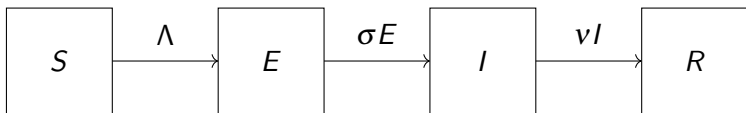
widzimy, że zwiększanie liczby uodpornionych R w populacji o stałej liczebności prowadzi do zmniejszenia się liczby podatnych S , a zatem prowadzi do pojawienia się odporności stadnej, gdy \mathcal{R}_0 stanie się mniejsze od 1.

Uogólnienia

W wielu krajach pierwsza osoba w gospodarstwie domowym, która została zakażona Covidem-19 musiała odbyć 7 dniową kwarantannę, zaś wszystkie pozostałe 14 dniową. Dlaczego?

W modelu *SIR* przyjęliśmy nierealistyczne założenie, że zakażony osobnik natychmiast staje się zakaźny. W rzeczywistości, po zakażeniu następuje inkubacja patogenu trwająca około 2 dni, zaś okres zakaźny trwa około 5 dni. W czasie inkubacji patogenu, zarażony osobnik należy do tak zwanej klasy narażonych (E), którzy nie zarażają jeszcze innych.

Przyjmując najbardziej pesymistyczny scenariusz, wykrycie choroby może nastąpić zaraz po zarażeniu, więc osoba ta przestaje być zakaźna po 7 dniach. Jeśli jednak w 7 dniu zakazi członka rodziny, to tenże przestanie być zakaźny po dodatkowych 7 dniach. Zatem po 14 dniach od wykrycia zarażenia u pierwszego członka rodziny nie ma niebezpieczeństwa, że ktokolwiek w rodzinie będzie jeszcze zakaźny. Sytuację tę modelujemy za pomocą modelu *SEIR*.



Rysunek: Kompartymy w modelu SEIR

W dyskutowanym tutaj przypadku, z $\Lambda = \beta SI$,

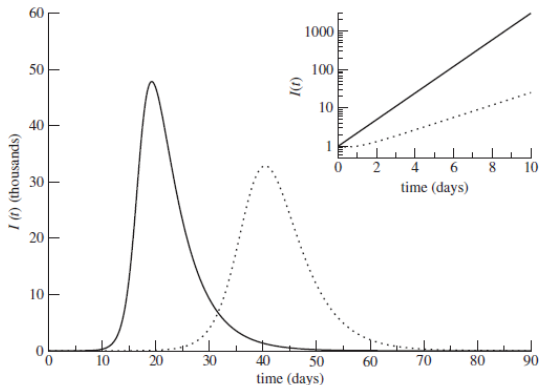
$$S' = -\beta IS,$$

$$E' = \beta IS - \sigma E,$$

$$I' = \sigma E - \nu I,$$

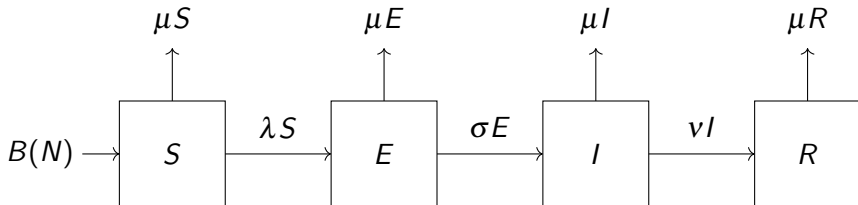
$$R' = \nu I.$$

(3)



Rysunek: Porównanie modelu SIR (krzywa ciągła) i modelu SEIR (krzywa kropkowana) dla takich samych parametrów: $1/\nu = 5$ days, $\mathcal{R}_0 = 5$, $1/\sigma = 2$ days, $N_0 = S_0 = 10^6$. Wkładka pokazuje początkowy wzrost liczby osób zakaźnych.

Dalsze uogólnienia – model *SEIR* z demografią



Rysunek: Kompartymy w modelu *SEIR* z demografią

W tym przypadku

$$\begin{aligned}S' &= B(N) - \beta IS - \mu S, \\E' &= \beta IS - \sigma E - \mu E, \\I' &= \sigma E - \nu I - \mu I, \\R' &= \nu I - \mu R,\end{aligned}\tag{4}$$

gdzie $B(N)$ jest tempem urodzin w całej populacji, zaś μ współczynnikiem śmiertelności (na osobę). Przyjęliśmy tutaj najprostszy, tak zwany wykładniczy, lub maltuzjański, model śmiertelności, czyli że współczynnik μ jest stały dla całej populacji i nie zależy od wieku. Oznacza to, że każdy ma tę samą szansę na zgon w każdej chwili.

Jeśli przeciętny czas życia w populacji wynosi 70 lat, to

$\mu = \frac{1}{70}[\text{rok}^{-1}] = 0.000039[\text{dzień}^{-1}]$ (współczynnik śmiertelności to $0.00775[\text{rok}^{-1}] = 0.00002125[\text{dzień}^{-1}]$).

Aby zrozumieć $B(N)$, zauważmy, że ostatnio wskaźnik urodzeń na osobę na świecie wynosi

$$b = 0.0173[\text{rok}^{-1}] = 0.0000474[\text{dzień}^{-1}],$$

zatem cała populacja rośnie w tempie ok. 1% rocznie.

Jeśli wzrost populacji jest wykładniczy (maltuzjański), $B(N)$ jest dane wzorem

$$B(N) = b \cdot N.$$

Ogólniej, b może zależeć od wielu innych czynników, na przykład od samej populacji N , $b = b(N)$. Przykładem jest model logistyczny

$$B(N) = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right),$$

gdzie r jest naturalnym współczynnikiem urodzin, K jest pojemnością środowiska, zaś czynnik $\left(1 - \frac{N}{K}\right)$ opisuje zmniejszenie się współczynnika urodzin z powodu przeludnienia.

Zauważmy, że dodając stronami równania w (4), otrzymujemy prawo zachowania dla populacji bez infekcji

$$N' = B(N) - \mu N. \tag{5}$$

Podkreślmy, że zgodnie z założeniem o jednorodności populacji, współczynniki demograficzne b i μ odnoszą się do każdego osobnika w populacji, niezależnie od płci.

Wykorzystanie modeli matematycznych do wyboru środków zaradczych w czasie epidemii

Rozważmy prosty model SIS , ale z leczeniem,

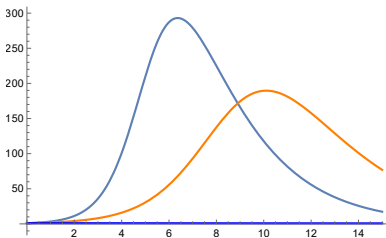
$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI + \frac{v\gamma M}{1 + \gamma_0 I} I, \\ I' &= \beta SI - \frac{v\gamma M}{1 + \gamma_0 I} I. \end{aligned} \tag{6}$$

W powyższym modelu, γ jest opisuje sprawność lekarza/pielęgniarki i jest odwrotnością przeciętnego trwania konsultacji medycznej, $\gamma = \gamma_0 / T_t$ przy pewnej stałej γ_0 , zaś M jest liczbą dostępnego personelu medycznego.

Pamiętając, że \mathcal{R}_0 liczymy dla całkowicie podatnej populacji ($I = 0$), widzimy, że

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N T_t}{\gamma_0 \nu M}.$$

Celem jest zmniejszenie \mathcal{R}_0 tak, aby spłaszczyć krzywą infekcji:



Możemy zatem:

- 1 zmniejszyć β , na przykład używając osobistych środków ochrony (obniżając prawdopodobieństwo zakażenia przez kontakt) lub unikając spotkań;
- 2 zmniejszyć N poprzez szczepienia, przez wybijanie (choroba wściekłych krów, afrykański pomór świń), kwarantanna;
- 3 skrócić czas konsultacji T_t poprzez lepsze szkolenie personelu medycznego;
- 4 skrócić czas trwania choroby v^{-1} ulepszając lekarstwa;
- 5 zwiększyć liczbę personelu medycznego M .

Wzór na \mathcal{R}_0 pozwala skwantyfikować zastosowanie powyższych środków i wybrać najbardziej efektywny.