



# Σύνθετα Δίκτυα

**com+plex: with+ -fold (having parts)**

Διδάσκων –  
Δημήτριος Κατσαρός



SI, SIS, SIR, SIRS, SEIR,  
infection models

Population-based epidemic models

ή

Compartmental epidemic models

# Ιστορία πανδημιών

- Πανώλη (Black Death, Pestilence, Plague)
  - 1346–1353: 75 εκ. – 200 εκ. θάνατοι στην Ευρασία και Αφρική, το 1/3 του πληθυσμού της Ευρώπης

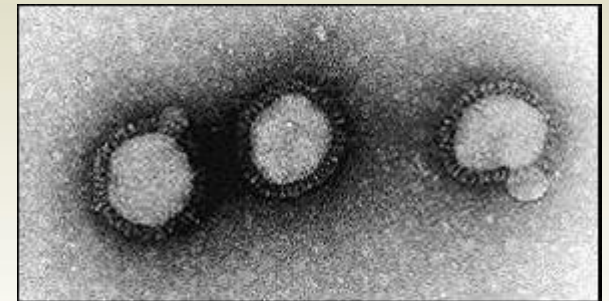


**rat flea**

- 1664–1666: Πανώλη του Λονδίνου (Great Plague of London)
  - Περισσότεροι από 75,000 θάνατοι σε συνολικό πληθυσμό 460,000 (περισσότερο από 15%)

# Ιστορία πανδημιών

- Γρίπη (Influenza) H1N1
  - 1918–1919: Η Ισπανική γρίπη
    - Μολύνθηκαν 500εκ., δηλ., περίπου το 1/4 του παγκοσμίου πληθυσμού τότε
    - Απεβίωσαν 17 εκ.-50 εκ. σε όλο τον κόσμο



**Influenza virus**

# Ιστορία επιδημιών

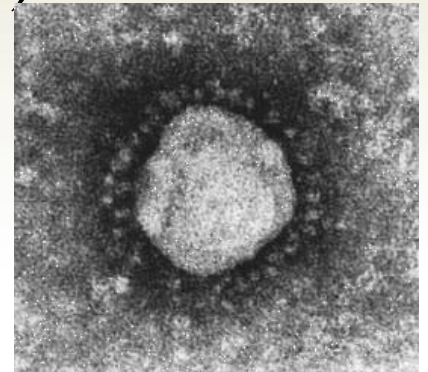
- AIDS (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)
  - Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσο-Ανεπαρκείας

**AIDS virus**



- SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)
  - Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο

**Coronavirus**



# Ιστορία επιδημιών

- Bovine spongiform encephalopathy (mad cow disease)
  - Σπογγώδης Εγκεφαλοπάθεια Βοδινών



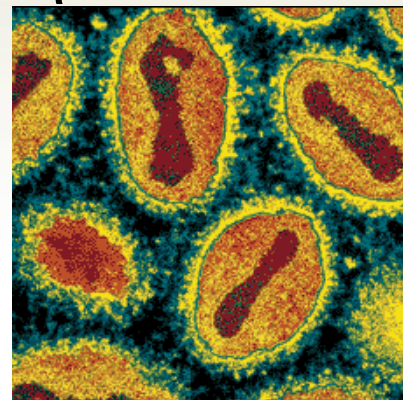
- Chicken flu
  - Γρίπη των πτηνών



# Ιστορία επιδημιών

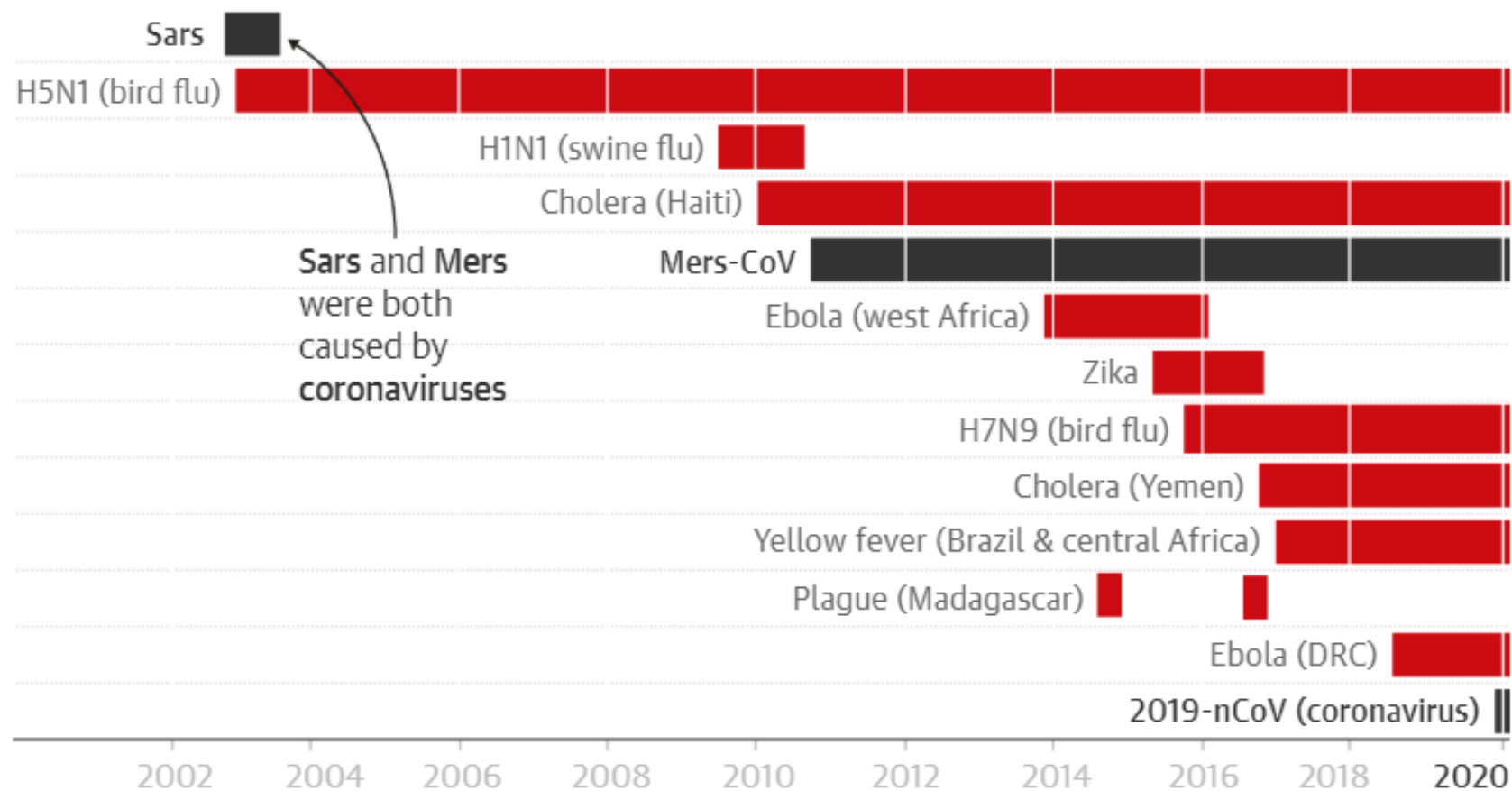
- Τα μαθηματικά μοντέλα μπορούν να προβλέψουν:
  - Ρυθμό μετάδοσης, κορύφωση, κ.τ.λ., των επιδημιών
  - Αντίκτυπο διαφορετικών μέτρων ελέγχου της επιδημίας
- Το WHO's eradication project ελάττωσε τους θανάτους από την ευλογιά (smallpox (variola)) από 2 εκατομύρια το 1967 σε μηδενικούς το 1977–1980
- Η ευλογιά κηρύχθηκε επισήμως εξαλειφθήσα το 1979

**Smallpox virus**



# Πρόσφατες επιδημίες

## Major infectious disease outbreaks in the 21st century



Guardian graphic. Source: WHO





# Γενικές υποθέσεις

- Υιοθετούμε το μοντέλο των W.O. Kermack και A.G. McKendrick που παρουσιάστηκε σε μια σειρά τριών εργασιών δημοσιευθεισών τα έτη 1927, 1932, και 1933
- Ο πληθυσμός είναι μεγάλος και σταθερός
  - Χωρίς θανάτους, γεννήσεις, μεταναστεύσεις
- Καθόλου καθυστέρηση
- Ομογενές mixing
  - Δηλαδή, κάθε ζεύγος ατόμων έχει την ίδια πιθανότητα να συναντηθεί
    - Λογικό(-φανές) για ένα σχολείο, η κατοικίες σε ένα κτήριο



# Βασικές ομάδες του πληθυσμού

Διαιρούμε τον πληθυσμό σε τρεις ομάδες:

- ***Susceptibles***,  $S_t = S(t)$  = αριθμός των επιρρεπών
  - Εκείνοι οι οποίοι μπορεί να μολυνθούν, αλλά προς το παρόν δεν είναι μολυνσμένοι (είναι υγιείς)
- ***Infectious (Infectives)***,  $I_t = I(t)$  = αριθμός των μεταδοτικών
  - Εκείνοι οι οποίοι είναι μολυνσμένοι και προς το παρόν μεταδοτικοί (contagious)
  - Συνήθως υποθέτουμε ότι  $infected \equiv infectious$  (δεν ισχύει όταν υπάρχει και σημαντική περίοδος επώασης, δηλ., το άτομο είναι **exposed**)
- ***Recovered (Removed)***,  $R_t = R(t)$  = αριθμός εκείνων οι οποίοι δεν μπορούν να μολυνθούν
  - Διότι είναι αναρρωθέντες με ανοσία ή έχουν φυσική ανοσία ή έχουν εμβολιαστεί (τεχνητή ανοσία) ή έχουν πεθάνει
  - Συνήθως, ΔΕΝ περικλείουμε τους αποκλεισμένους (isolated) στην ομάδα αυτή



# Παρατηρήσεις

- Η ασθένεια εξαπλώνεται **όταν** (**ότε + εάν**) ένα susceptible άτομο έρχεται σε επαφή με ένα infected άτομο, και συνακόλουθα μολύνεται
- Υποθέτοντας homogeneous mixing, η αρχή της **mass action** υπονοεί ότι ο αριθμός των encounters μεταξύ των susceptibles και infectives δίνεται από το γινόμενο  $S_t I_t$
- Όμως, μόνο ένα ποσοστό  $\alpha$  των επαφών μεταξύ των susceptibles με τους infectives έχει ως αποτέλεσμα την μόλυνση. Επομένως, στο επόμενο χρονικό διάστημα:

$$S_{t+1} = S_t - \alpha S_t I_t \implies \Delta S_t = -\alpha S_t I_t$$



# Mass action incidence

- Ένα “μέσο” (τυπικό) μέλος του πληθυσμού κάνει επαφή ικανή να μεταδώσει την ασθένεια με  $\alpha N$  άλλα άτομα ανά μονάδα χρόνου, όπου το  $N$  είναι ο συνολικός πληθυσμός (mass action incidence)
- Αφού η πιθανότητα ότι μια τυχαία επαφή ενός infective με έναν susceptible, ο οποίος μπορεί να ασθενήσει είναι  $S/N$ , τότε ο αριθμός των νέων μολύνσεων ανά μονάδα χρόνου είναι  $(\alpha N)(S/N)$ , το οποίο δίνει ρυθμό νέων μολύνσεων για το σύνολο των μολυνσμένων ίσο με:

$$(\alpha N) \left( \frac{S(t)}{N} \right) I(t) = \alpha S(t) I(t)$$



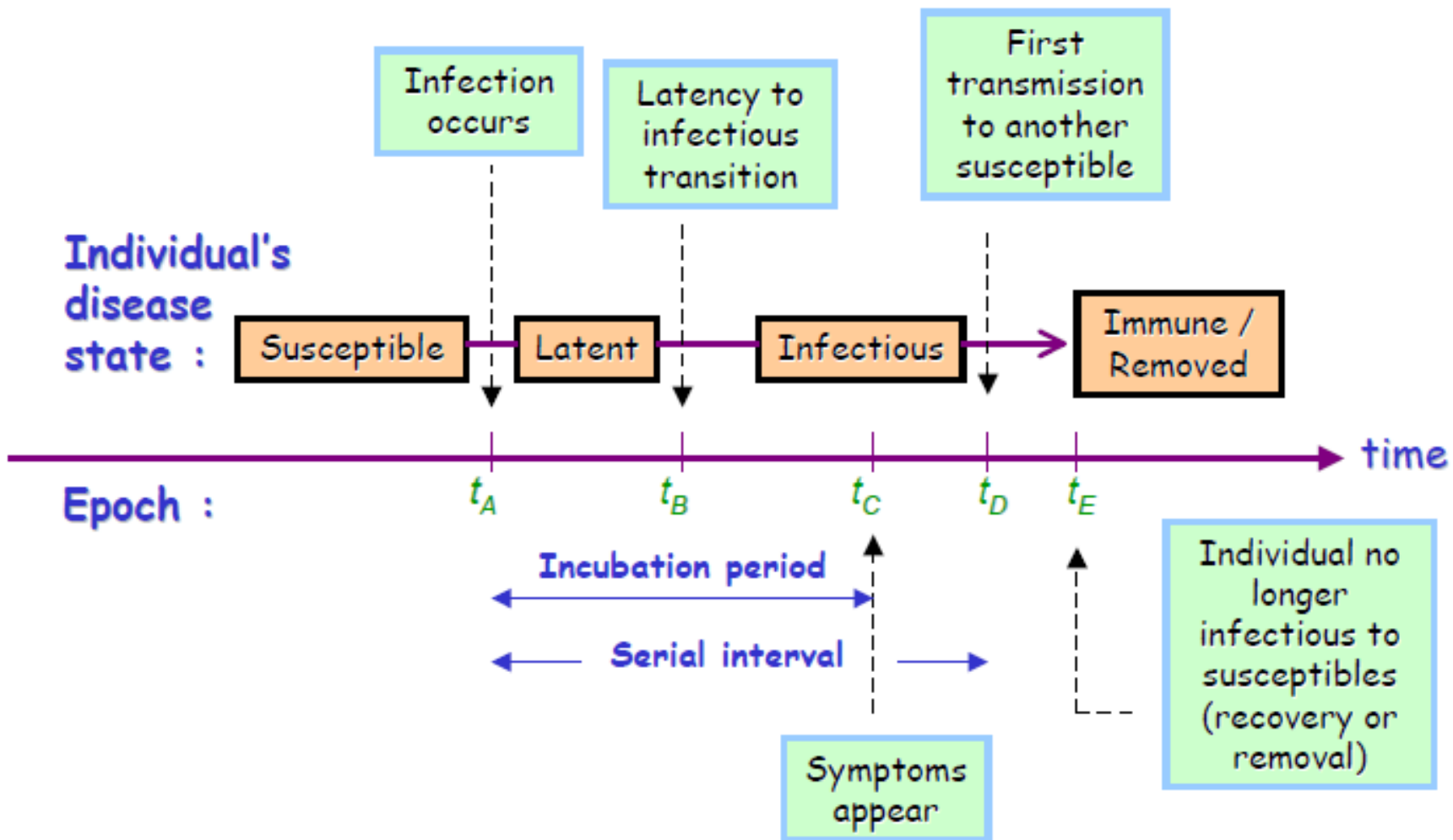
# Παρατηρήσεις

- Χρησιμοποιήσαμε διακριτό χρόνο (π.χ., μια ημέρα)
- Ας αφήσουμε τώρα το χρονικό διάστημα να γίνει πάρα πολύ μικρό, π.χ., 1 second
- Τότε, το  $\Delta S$  είναι (σχεδόν) ίσο με την στιγμιαία αλλαγή του  $S$
- Επομένως, μπορούμε ν' αντικαταστήσουμε το  $\Delta S$  με το  $dS/dt$ , το οποίο είναι ο ρυθμός αλλαγής του  $S$  (δηλαδή, η παράγωγος του  $S$ ):

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha S_t I_t$$

- Όμοια μπορούμε να σκεφτούμε και για τις άλλες ομάδες του πληθυσμού

# Το γενικό μοντέλο



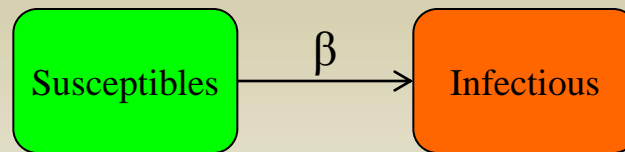
$t_D$  περιέχεται στο  $(t_B, t_E)$ , συνεπώς  $t_D > t_C$  και  $t_D < t_C$  είναι πιθανά



To SI infection model

# Το μοντέλο Susceptible-Infectious (SI)

- Όταν κάποιος νοσήσει, παραμένει για πάντα μολυνσμένος και μολυνσματικός (υπό την προϋπόθεση φυσικά ότι δεν θα λάβει θεραπεία)
- Το SI περιγράφει ασθένειες όπως: ο ιός έρπης των γεννητικών οργάνων, ο cytomegalovirus (CMV)



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:
$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t)$$
$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t)$$
- Επειδή ο πληθυσμός είναι σταθερός:  $S+I=N$  ή  $S+I=1$ 
$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta(1 - I(t))I(t) \implies \frac{dI(t)}{dt} = \beta(I(t) - I^2(t))$$

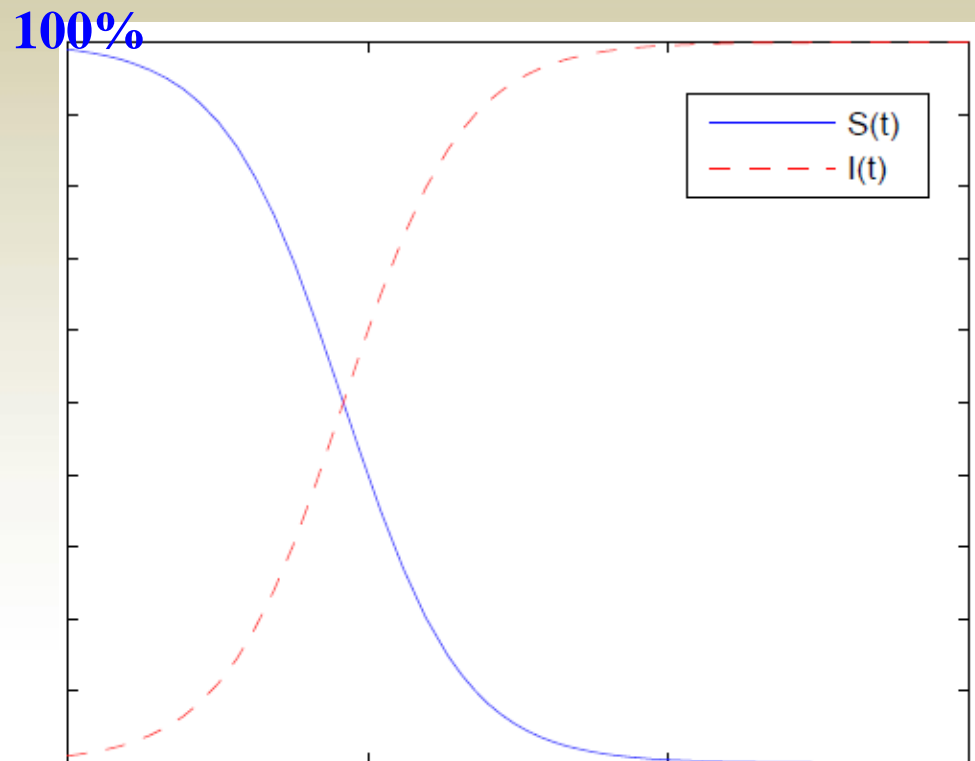


# Το μοντέλο Susceptible-Infectious (SI)

- Συνεπώς, πρόκειται για το *logistic growth* μοντέλο
- Η disease-free κατάσταση ( $S=N^-$  και  $I=0^+$ ) είναι ασταθής, και ασυμπτωτικά όλος ο πληθυσμός θα νοσήσει ( $S=0$  και  $I=N$ )
- Επίλυση του μοντέλου:

$$I(t) = \frac{I(0)e^{\beta t}}{S(0) + I(0)e^{\beta t}}$$

$$S(t) = 1 - I(t)$$

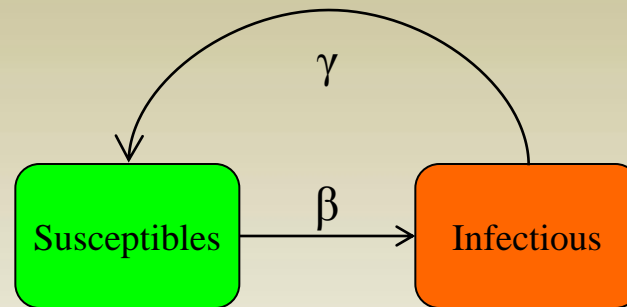




To SIS infection model

# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Susceptible (SIS)

- Μετά από κάποιες ασθένειες (συχνά από βακτήρια), το σώμα δεν παράγει ανοσία
- Το SIS περιγράφει ασθένειες όπως: η σύφιλη (syphilis)



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

- $\gamma$  είναι ο ρυθμός θεραπείας
- $1/\gamma$  είναι η μέση διάρκεια της ασθένειας σε ένα άτομο

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) + \gamma I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t)$$

# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Susceptible (SIS)

- Επειδή ο πληθυσμός είναι σταθερός:  $S(t) = 1 - I(t)$
- Επίλυση του μοντέλου:

$$I(t) = \left(1 - \frac{\gamma}{\beta}\right) \frac{ce^{(\beta-\gamma)t}}{1 + ce^{(\beta-\gamma)t}}$$

$c$ : σταθερά η οποία εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες

- Συνεπώς, πρόκειται πάλι για ένα *logistic growth* μοντέλο
- Εάν  $\beta > \gamma$ , τότε ασυμπτωτικά οι infectious και οι susceptible πληθυσμοί θα γίνουν:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = \frac{\beta - \gamma}{\beta} \qquad \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{\gamma}{\beta}$$

- Το κλάσμα  $\sigma = R_0 = \beta/\gamma$  καλείται Αριθμός Βασικής Αναπαραγωγής<sup>§</sup> (**basic reproduction number**)

<sup>§</sup> Συναντάται και ως: Basic Reproductive Number. Το  $R_0$  προφέρεται R-naught



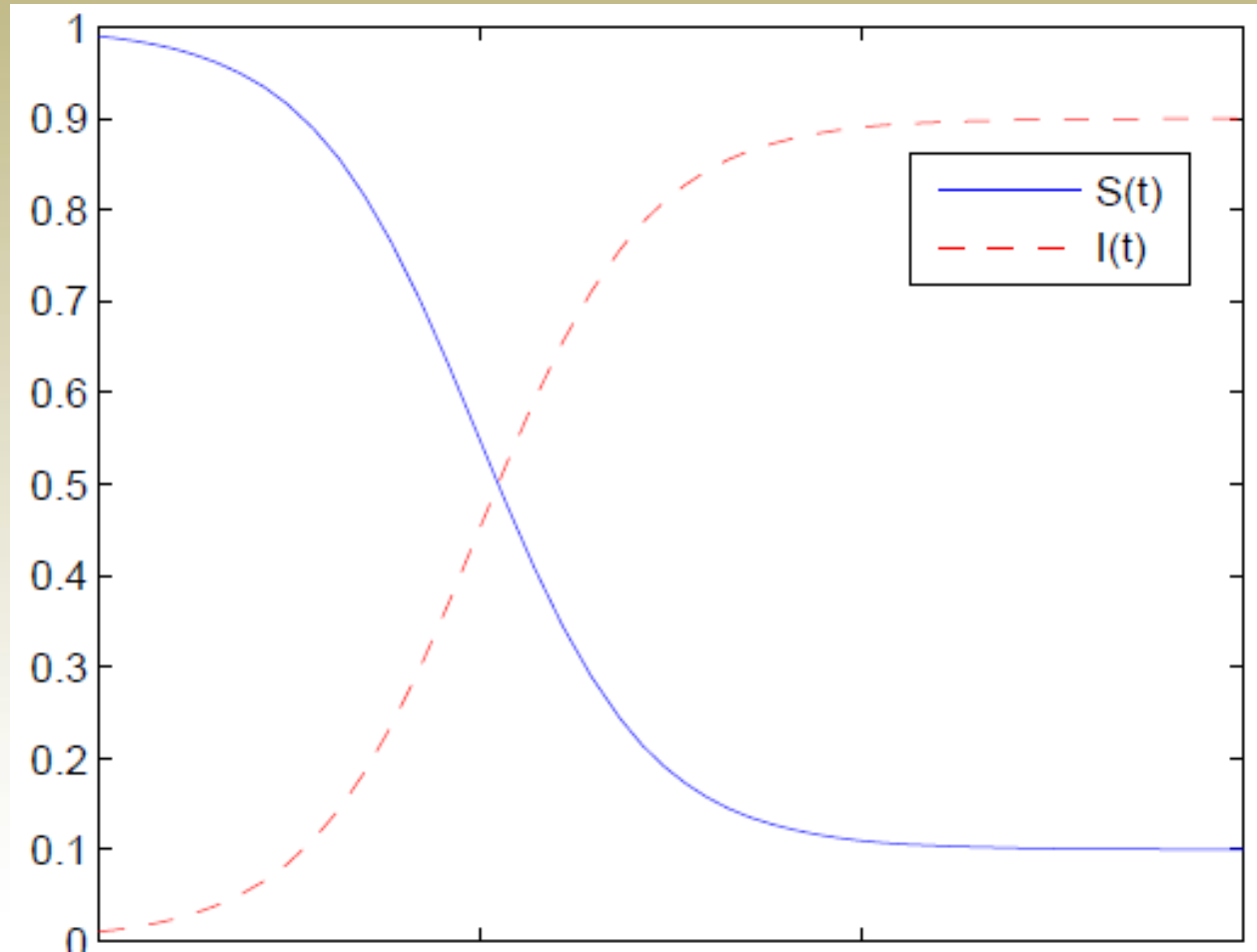
# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Susceptible (SIS)

- Εάν  $\beta < \gamma$ , δηλ.,  $R_0 < 1$ , τότε ο πληθυσμός των infectious μειώνεται εκθετικά, με συνέπεια η ασθένεια να “πεθάνει”
  - Εάν  $\beta = \gamma$ , δηλ.,  $R_0 = 1$ , η ασθένεια γίνεται ενδημική
- Εάν  $\beta > \gamma$ , δηλ.  $R_0 > 1$ , τότε θα δούμε μια σιγμοειδή καμπύλη για το  $I(t)$  ν’ ανεβαίνει, αλλά δεν θα γίνει ποτέ 100%, διότι κάποιοι infectious θα ξαναγίνουν susceptible
  - Δηλαδή, εάν  $R_0 > 1$ , η ασθένεια γίνεται επιδημική
- Δηλαδή ο basic reproduction number  $R_0$  αναπαριστά τον αριθμό  $\beta$  των δευτερευσών μολύνσεων που προκαλεί ένα infectious άτομο σε susceptibles κατά την διάρκεια  $\gamma$  της περιόδου που αυτό δύναται να μολύνει άλλα άτομα



# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Susceptible (SIS)

Εξέλιξη των πληθυσμών στο SIS, όταν  $(\beta > \gamma)$ , δηλαδή:  $R_0 > 1$





To SIR infection model

# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered (SIR)

- Σε πολλές ιογενείς ασθένειες το σώμα παράγει *μόνιμη* ανοσία, δηλαδή αφού κάποιος μολυνθεί και νοσήσει, κατόπιν δεν μπορεί ξαναμολυνθεί
- Το SIR περιγράφει ασθένειες όπως: η ιλαρά (measles), ανεμοβλογιά (chickenpox)



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$





# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered (SIR)

- Και εδώ, ο basic reproduction number  $R_0 = \beta/\gamma$  αναπαριστά τον αριθμό  $\beta$  των δευτερευουσών μολύνσεων που προκαλεί ένα infectious άτομο όταν εισαχθεί σε έναν πληθυσμό από όλοι είναι susceptibles, κατά την μέση διάρκεια  $\gamma$  της περιόδου που αυτό δύναται να μολύνει άλλα άτομα
- $R_\infty$  : είναι το συνολικό μέγεθος της επιδημίας
- Για το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που ορίζει το SIR δεν μπορεί να βρεθεί κλειστή αναλυτική μορφή
- Μπορούμε όμως να δείξουμε ότι το γινόμενο  $S(0) \times R_0$  παίζει τον ρόλο του κατωφλίου που προσδιορίζει εάν θ' ανεβεί το  $I(t)$  πριν μηδενιστεί



# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered (SIR)

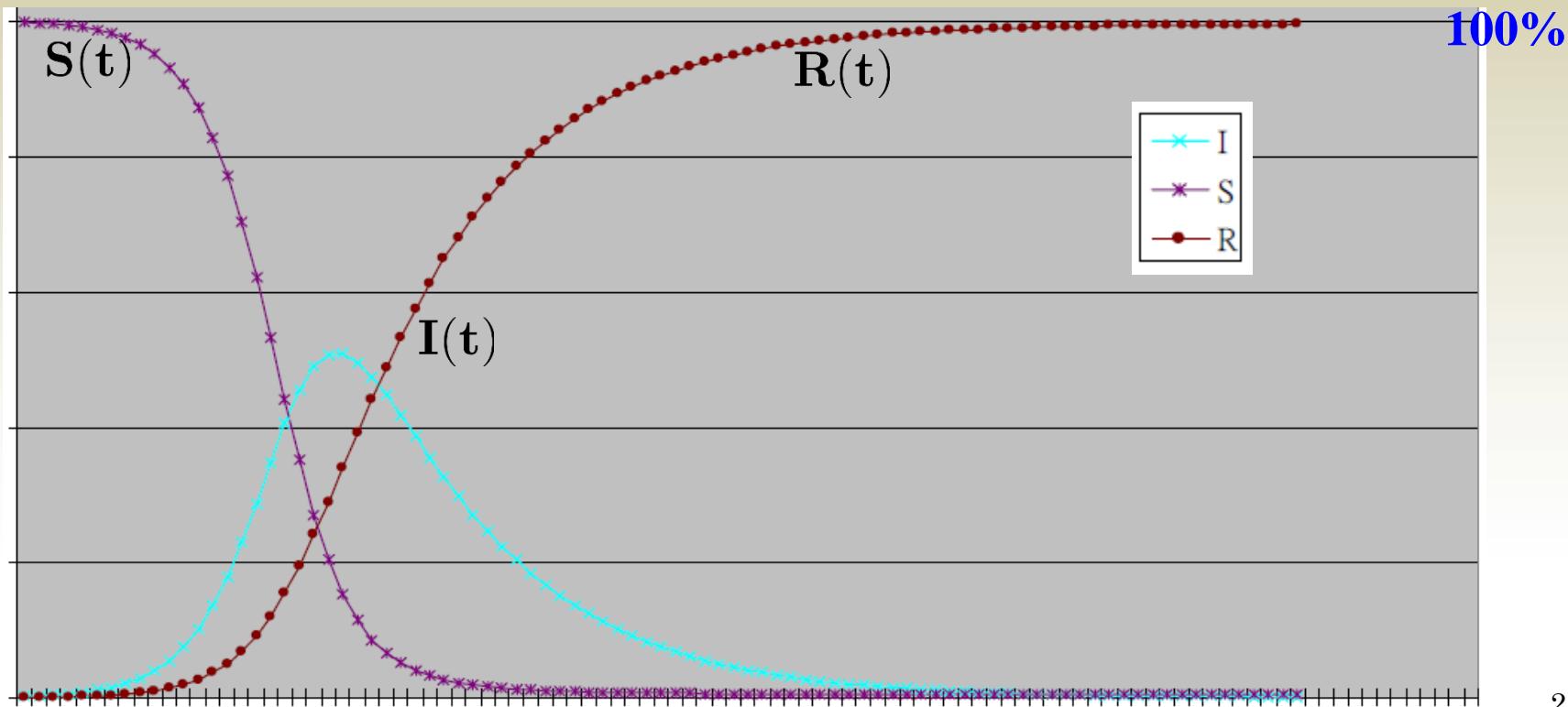
- Εάν  $S(0) \times R_0 \leq 1$ 
  - Το  $I(t)$  ελαττώνεται στο μηδέν καθώς  $t \rightarrow \infty$ 
    - Η αρχική τιμή  $S(0)$  δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να προκαλέσει επιδημία
- Εάν  $S(0) \times R_0 > 1$ 
  - Το  $I(t)$  αυξάνεται μέχρι μια μέγιστη τιμή ίση με
$$I_{max} = I(0) + S(0) - \frac{1}{R_0} - \frac{\log(S(0)R_0)}{R_0}$$
και κατόπιν ελαττώνεται στο μηδέν καθώς  $t \rightarrow \infty$
  - Αυτή είναι η τυπική εξέλιξη μιας επιδημίας



# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered (SIR)

- Το  $S(t)$  είναι πάντα φθίνουσα συνάρτηση. Το όριο  $S(\infty)$  καθώς  $t \rightarrow \infty$  είναι η μοναδική ρίζα στο διάστημα  $(0, 1/R_0)$  της εξίσωσης:

$$I(0) + S(0) - S(\infty) + \frac{1}{R_0} \log \left( \frac{S(\infty)}{S(0)} \right) = 0$$





# Η σημασία της εκτίμησης των παραμέτρων

- Όταν ο αρχικός πληθυσμός των susceptibles  $S(0)$  είναι πολύ μεγάλος, τότε μια πολύ μικρή αλλαγή στις παραμέτρους  $\beta$ ,  $\gamma$ , μπορεί να έχει δραματικές επιπτώσεις στον  $R(\infty)$ . Για παράδειγμα:
  - Έστω  $S(0)=6,800,000$  άτομα,  $I(0)=10$  άτομα,  $\beta= 2/3$ ,  $\gamma=9.788 \times 10^{-8}$ , τότε  $R_\infty \approx 5,000$
  - Έστω  $S(0)=6,800,000$  άτομα,  $I(0)=10$  άτομα,  $\beta= 2/3$ ,  $\gamma=9.88588 \times 10^{-8}$ , δηλαδή αλλαγή στον  $\gamma$  κατά 1%, τότε  $R_\infty=116,464$
- Οι susceptibles μπορεί να είναι πολύ λιγότεροι από τον συνολικό πληθυσμό λόγω
  - ανοσίας από εμβολιασμό για την συγκεκριμένη ή άλλη ασθένεια ή
  - ανοσία λόγω αντισωμάτων σε άλλη ασθένεια που εξαπλώθηκε νωρίτερα ή εξαπλώνεται παράλληλα


# Ανοσία κοπαδιού (Herd<sup>1</sup> immunity)

- Στο SIR μοντέλο, μπορούμε να παρατηρήσουμε τον αρχικό  $S(0)$  και τελικό  $S(\infty)$  πληθυσμό των susceptibles. Ας υποθέσουμε ότι ο αρχικός πληθυσμός των infectious  $I(0)$  είναι ασήμαντος
- Μπορούμε τότε να εκτιμήσουμε το  $R_0$  ως:

$$\sigma = R_0 = \frac{\log(S(0)/S(\infty))}{S(0) - S(\infty)}$$


- Μεταξύ των αποφάσεων που αφορούν στην δημόσια υγεία, κρίσιμο είναι το ποσοστό (ρυθμός) εμβολιασμού για την επίτευξη της *herd immunity*
    - Επιθυμούμε ο “ανοσοποιημένος” πληθυσμός να είναι αρκετά μεγάλος, ώστε η μόλυνση να μην εξαπλωθεί καθόλου
- $$S(0) < \frac{1}{R_0} \quad \text{OR} \quad \text{Recovered}(0) > 1 - \frac{1}{R_0}$$

<sup>1</sup>Μετάφραση: herd → κοπάδι (όχι αγέλη). Χρησιμοποιείται και ο όρος community immunity



# Ανοσία κοπαδιού (Herd immunity)

- Αυτό σημαίνει ότι το ποσοστό του πληθυσμού με ανοσία, είτε αφού μολυνθεί και αναρρώσει από την ασθένεια είτε διαμέσου εμβολιασμού (η οποία είναι η πιο πιθανή δράση), πρέπει να είναι μεγάλο
- Άρα, αφού εκτιμήσουμε το  $\sigma = R_0$ , τότε μπορούμε να υπολογίσουμε το  $Recovered(0)$
- [Παράδειγμα] Ιλαρά
  - $R_0(\text{ιλαρά}) = 16.67$  (εξαιρετικά υψηλό)
  - Άρα  $Recovered(0) = 1 - 1/16.67 = 94\%$
  - Δηλ., η επίτευξη της herd immunity γίνεται όταν 94% του πληθυσμού αποκτήσουν ανοσία (με αντισώματα η εμβολιασμό)
  - Το εμβόλιο όμως δεν έχει επιτυχία 100%, αλλά 95% στην ιλαρά. Άρα, χρειαζόμαστε ίσως ρυθμό εμβολιασμού 99% για να επιτύχουμε herd immunity



# Ανοσία κοπαδιού (Herd immunity)

- [Παράδειγμα] SARS-CoV2

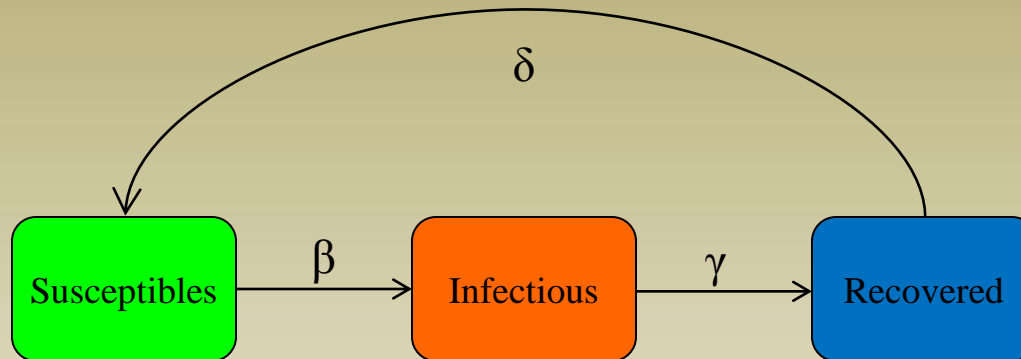
- $R_0(\text{SARS-CoV2}) = \sim 3$  (νεώτερες μελέτες το δίνουν ίσο με  $\sim 6$ )
- Άρα  $Recovered(0) = 1 - 1/3 = 66,67\%$
- Δηλ., η επίτευξη της herd immunity γίνεται όταν 66.67% του πληθυσμού αποκτήσουν ανοσία (με αντισώματα η εμβολιασμό)
  - Με  $R_0(\text{SARS-CoV2}) = \sim 6$ , η herd immunity επιτυγχάνεται με ανοσία στο 83.3% του πληθυσμού
- Εμβόλιο δεν είναι 100% αποτελεσματικό (της Pfizer 95%)
- Δεν γνωρίζουμε ακόμη οριστικά εάν το σώμα δημιουργεί μόνιμη ανοσία στον SARS-CoV2 μετά από νόσηση ή εμβολιασμό
  - Και φυσικά, ιοί όπως της γρίπης (flu), διαφέρουν από την ιλαρά στο ότι ο ιός μεταλλάσσεται, όπερ σημαίνει ότι τα αντισώματα από προηγούμενη νόσηση δεν προστατεύουν για μακρό διάστημα
  - Και εν τέλει, δεν υπάρχουν [Μάιος 2021] εγκεκριμένα εμβόλια για ηλικία  $< 16$



To SIRS infection model



# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered-Susceptible (SIRS)



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) + \delta R(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t)$$

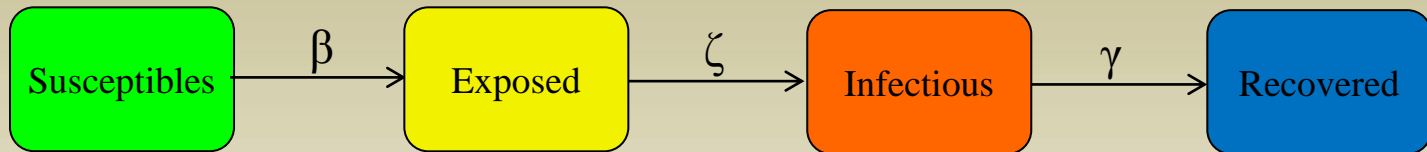
$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \delta R(t)$$



To SEIR infection model

# Το μοντέλο Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered (SEIR)

- Για πολλές ασθένειες, υπάρχει μια σημαντική περίοδος επώασης (incubation period) κατά την διάρκεια της οποίας τα άτομα έχουν μολυνθεί (infected), αλλά δεν είναι μολυνσματικοί (infectious)



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

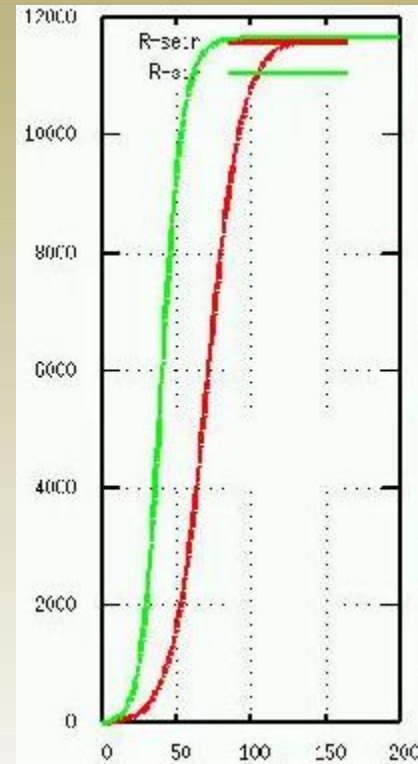
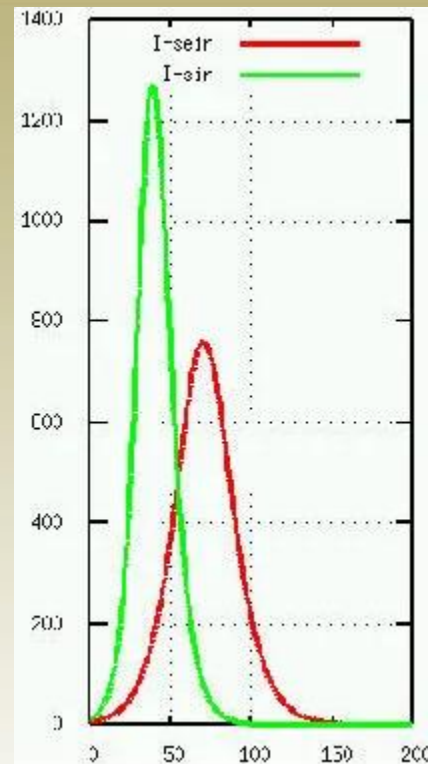
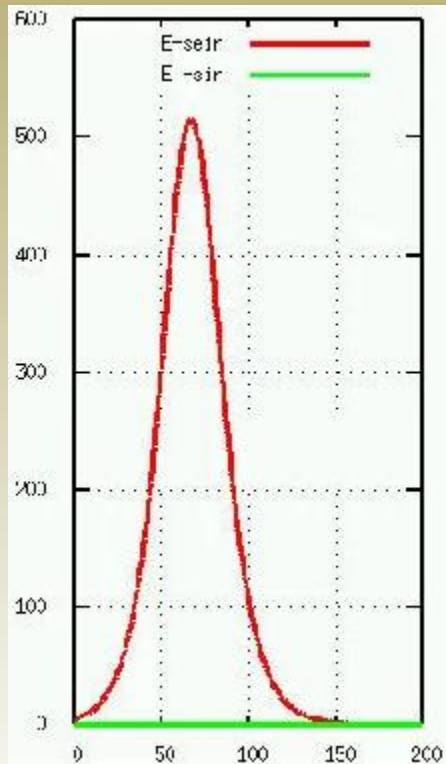
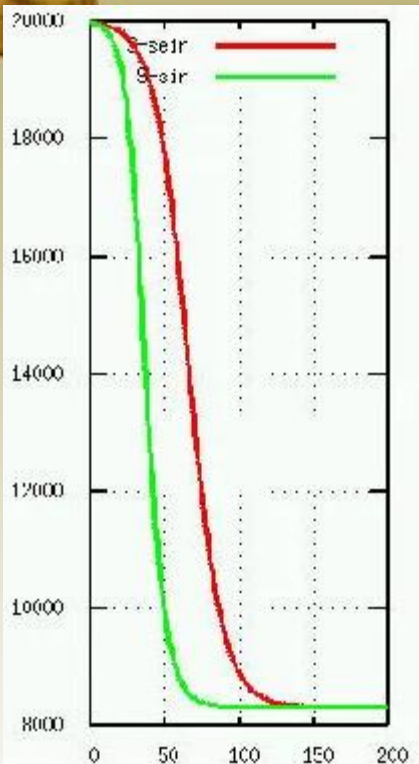
$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \zeta E(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \zeta E(t) - \gamma I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

# Το μοντέλο Susceptible-Exposed- Infectious-Recovered (SEIR)



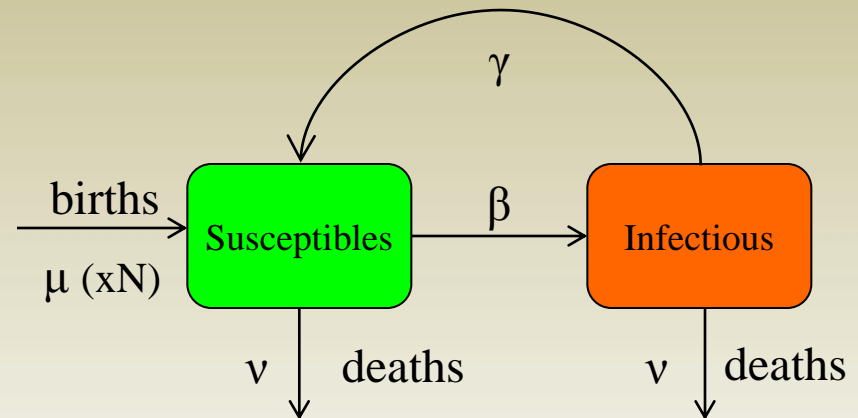
Εξέλιξη των πληθυσμών στο SEIR (κόκκινο χρώμα) και στο SIR (πράσινο χρώμα) για τις ίδιες επιδημιολογικές παραμέτρους  $\beta$  και  $\gamma$ . Η εξέλιξη του μοντέλου SEIR είναι πολύ πιο αργή (και έτσι ίσως φαίνεται λιγότερο σοβαρή), αλλά φτάνει στο ίδιο τελικό επιδημικό αποτέλεσμα



Το SIS infection model με vital dynamics, δηλ., με γεννήσεις και θανάτους (αλλά με σταθερό πληθυσμό)

# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Susceptible με vital dynamics

- Για να προσθέσουμε vital dynamics σε έναν πληθυσμό έστω ότι  $\mu$  και  $\nu$  αναπριστούν τους ρυθμούς γεννήσεων και θανάτων, αντίστοιχα. Για να διατηρήσουμε σταθερό τον πληθυσμό, υποθέτουμε ότι  $\mu = \nu$



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \mu N - \beta S(t)I(t) + \gamma I(t) - \nu S(t)$$

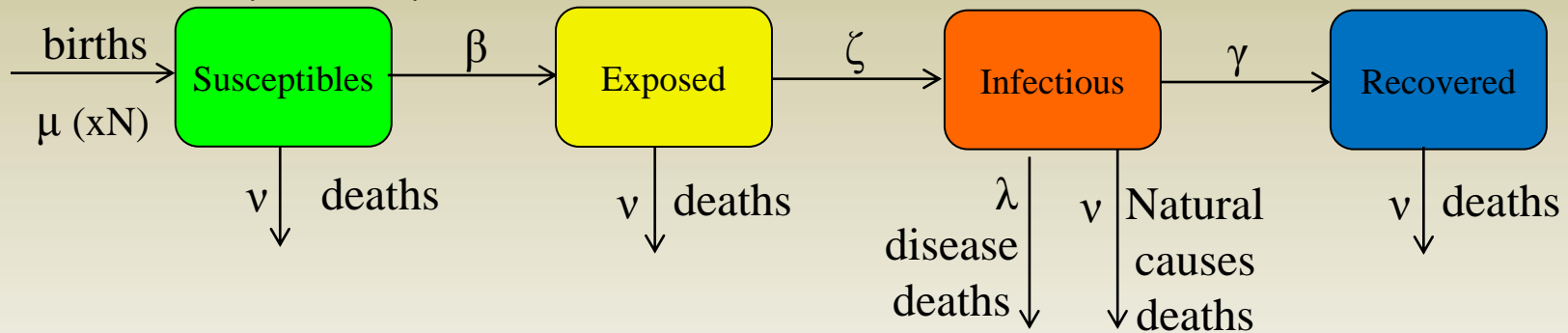
$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - \nu I(t)$$



Το SEIR infection model με vital dynamics, δηλ., με γεννήσεις και (φυσικούς ή λόγω ασθενείας) θανάτους (αλλά με σταθερό πληθυσμό)

# Το μοντέλο Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered με vital dynamics

- Για να προσθέσουμε vital dynamics σε έναν πληθυσμό έστω ότι  $\mu$  και  $\nu$  αναπριστούν τους ρυθμούς γεννήσεων και θανάτων, αντίστοιχα. Για να διατηρήσουμε σταθερό τον πληθυσμό, υποθέτουμε ότι  $\mu = \nu$



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \mu N - \beta S(t)I(t) - \nu S(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \zeta E(t) - (\gamma + \lambda + \nu)I(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - (\zeta + \nu)E(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \nu R(t)$$





Ένα αξιόπιστο SARS-2003  
model: Το SEIRP μοντέλο

[Διπλό επιδημιολογικό μοντέλο]

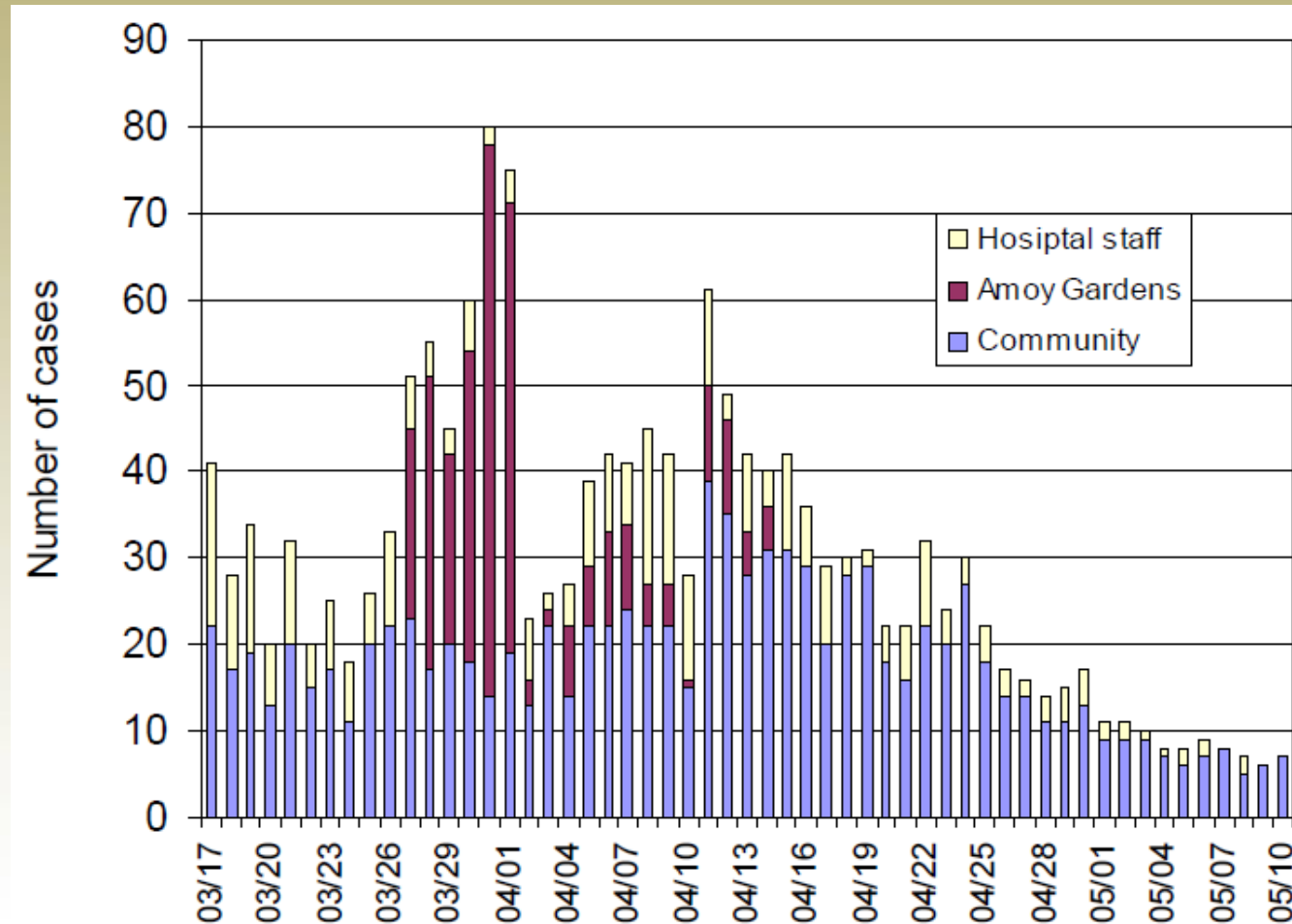


# Το Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Protection (SEIRP) μοντέλο

- Από τον Νοέμβριο του 2002 (ίσως νωρίτερα) μια πολύ μεταδοτική πνευμονία (γνωστές τώρα ως SARS) ξέσπασε στην επαρχία Guangdong της Κίνας
  - Ένας ιατρός από την συγκεκριμένη επαρχία επισκεπτόμενος την οικογένειά του στο Hong-Kong και διαμένων σε ξενοδοχείο στην Kowloon, μόλυνε μερικούς ενοίκους του ξενοδοχείου τον Φεβρουάριο του 2003, και αυτοί με τη σειρά τους ήταν υπεύθυνοι για ξεσπάσματα επιδημίας σε νοσοκομεία και στο Amoy Gardens (προάστια κατοικιών) του Hong-Kong
- Η επιδημία έδειξε παράξενη συμπεριφορά
  - Υπήρχε μια (σχεδόν) σταθερή μόλυνση που παρέμεινε στην Guangdong για μακρά περίοδο, και
  - Εξέλειπε με πολύ αργό ρυθμό στο Hong-Kong και παρουσίαζε εκεί ξαφνικές εξάρσεις
- Αυτή η συμπεριφορά (δείτε επόμενη διαφάνεια) δεν μπορεί να ερμηνευτεί με τα τυπικά μοντέλα, π.χ., SIR
- Βασισμένοι σε επιδημίες λόγω coronaviruses (σε χοίρους το 1983-1985) ένα διπλό επιδημιολογικό μοντέλο δύναται να ερμηνεύσει αυτήν συμπεριφορά, το οποίο βασίζεται στον:
  - Υψηλό ρυθμό mutations και ρυθμό recombinations των coronaviruses
  - Γεγονός ότι ο τακτικισμός των ιστών αλλάζει με απλές mutations

# To Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Protection (SEIRP) μοντέλο

- Έχει αρκετά peaks (το SIR δεν έχει)
- Αφαιρώντας τις περιπτώσεις των νοσοκομείων και Amoy Gardens, η συμπεριφορά στην κοινότητα
  - ομοιάζει με εκείνη του  $I(t)$  στο SIR, αλλά
  - Διαφέρει από το SIR διότι διατηρεί τιμές εντός στενής ζώνης (15-25 ασθενείς) για μακρό διάστημα, ακριβώς όπως το SEIR





# Το Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Protection (SEIRP) μοντέλο

- Ύπαρξη δυο επιδημιών:
  - Μια πρώτη επιδημία είναι το SARS προκαλούμενο από coronavirus, ας τον καλέσουμε **ιό A**
  - Μια δεύτερη επιδημία,
    - η οποία μπορεί να προϋπήρχε του SARS, υποθέτουμε ότι
      - είναι εξαιρετικά μεταδοτική εξαιτίας της φύσης του ιού και της σχετικής “αθωότητός” της (ήπια συμπτώματα),
      - μπορεί να μεταδίδεται με μολυνσμένο φαγητό και επιφάνειες η οποία μπορεί να προκαλείται από κάποιον άλλο coronavirus, ας τον καλέσουμε **ιό B**
      - Πιο πιθανό είναι να ήταν υπεύθυνος για την γαστρεντερίτιδα (ταιριάζει με την παρατήρηση ότι πολλοί υπέφεραν από diarrhoea για περίπου μια ημέρα, κατά την διάρκεια του χειμώνα στην Guangdong και στο Hong Kong
  - Η πιο πιθανή προέλευση του ιού A είναι κάποια mutation ή γεγονός recombination από τον ιό B



# Το Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Protection (SEIRP) μοντέλο

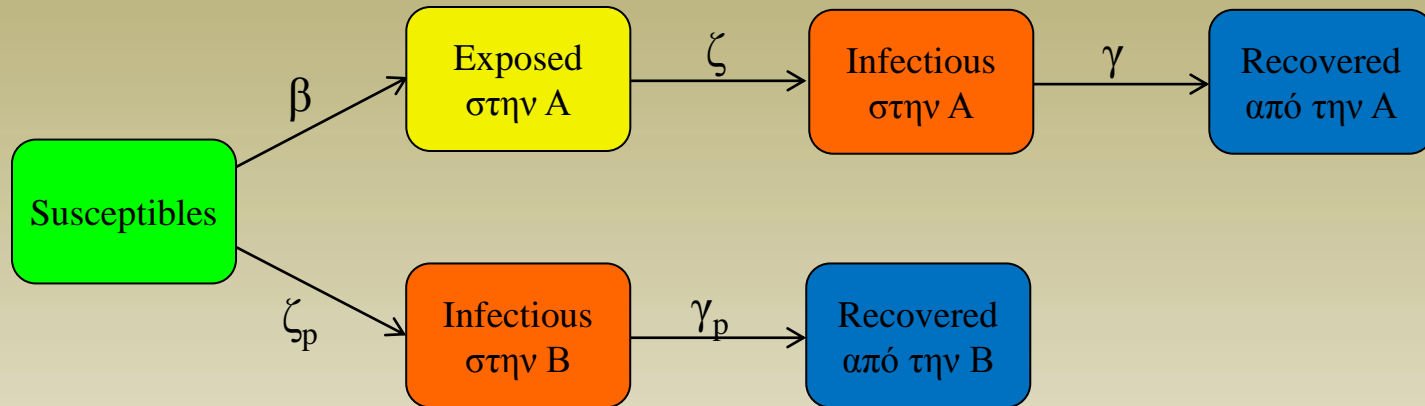
- Μπορεί φυσικά οι ιοί A και B να ήταν εντελώς διαφορετικής προελεύσεως, αλλά να προκαλούσαν επικαλυπτόμενη ανοσία
- Και οι δυο επιδημίες εξαπλώνονται παράλληλα, και μπορεί να αναμένουμε ότι εκείνη οφειλόμενη στον ιό B (ο οποίος είναι σχετικά αθώος) παρέχει ανοσία απέναντι στον SARS δηλαδή στον A (και συνεπώς οι περιοχές στις οποίες δεν είχε εξαπλωθεί ο B να υπέφεραν από μεγάλα ξεσπάσματα της επιδημίας λόγω του A)



# To Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Protection (SEIRP) μοντέλο

- Susceptibles  $S$ : είναι οι ασθενείς με την ασθένεια A ή B
- Exposed  $E$ : Ένας susceptible που ασθενεί με την A πρώτα μπαίνει στην ομάδα  $E$ 
  - περιλαμβάνει εκείνους στην latent περίοδο, οι οποίοι έχουν μολυνθεί με την A, αλλά δεν είναι ακόμη infectious
- Infectious  $I$ : Κάθε exposed άτομο, μετά την latent περίοδο, γίνεται infectious
- Recovered  $R$ : Όταν τελειώνει η περίοδος  $I$ , το άτομο μπαίνει στην ομάδα R, δηλ., εκείνοι οι οποίοι ανέρρωσαν από την A, ή απέκτησαν ανοσία
- Infectious  $I_p$ : Ένας susceptible που ασθενεί με την B πρώτα, μπαίνει στην ομάδα αυτή
- Recovered  $R_p$ : Μετά την περίοδο  $I_p$ , το άτομο μπαίνει στην  $R_p$
- **It is assumed that catching disease B first will protect the individual from catching disease A**

# To Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Protection (SEIRP) μοντέλο



- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) - \zeta_p S(t)I_p(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \zeta E(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \zeta E(t) - \gamma I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t)$$

$$\frac{dI_p(t)}{dt} = \zeta_p S(t)I_p(t) - \gamma_p I_p(t)$$

$$\frac{dR_p(t)}{dt} = \gamma_p I_p(t)$$



## Το SIR-X infection model

[Το ακριβέστερο (ίσως) μοντέλο  
για τον SARS-CoV-2]





# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered with interventions (SIR-X)

Σε ξεσπάσματα πολύ σοβαρών επιδημιών/πανδημιών, η πολιτεία μπορεί να αντιδράσει στην αύξηση κρουσμάτων αλλάζοντας την δομή των επαφών, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η μετάδοση. Τέτοιες πολιτικές περιλαμβάνουν:

- Quarantine
  - οι συμπτωματικοί ασθενείς απομονώνονται. Αυτό αφαιρεί τους infected από τον πληθυσμό με quarantine rate  $\kappa$
- Contact tracing
  - Οι επαφές των αναγνωρισμένων infected ιχνηλατούνται και τίθενται σε απομόνωση για τον μέγιστο χρόνο επώασης
- Social distancing
  - Ο αριθμός των εν δυνάμει επαφών ελαττώνεται καθώς αυξάνει η φυσική απόσταση μεταξύ τους (χρήσιμο όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός αγνώστων infected). Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνουν αυτοαπομόνωση, ακύρωση γεγονότων, και αυξημένα μέτρα υγιεινής, όπως πλύσιμο χεριών
- Δημόσιο shutdown
  - Το κλείσιμο δημοσίων ιδρυμάτων (σχολείων) και μη απαραίτητων επιχειρήσεων
- Lockdown
  - Υποχρεωτική απαγόρευση κυκλοφορίας, συσκότιση, και ταξιδιωτικούς περιορισμούς



# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered with interventions (SIR-X)

- Για να περιγράψουμε την συνεχή αλλαγή στις επαφές, εισαγάγουμε έναν γενικό containment rate  $\kappa_0$ , με τον οποίο οι susceptibles απομακρύνονται από την διαδικασία μετάδοσης
- Υποθέτουμε ότι οι infected τίθενται σε καραντίνα με ρυθμό καραντίνας  $\kappa$
- Επειδή τα περιοριστικά μέτρα επηρεάζουν και άτομα που είναι μη γνωστοί infected, και φυσικά επηρεάζουν τους υγιείς susceptibles
  - Άρα, τα  $\kappa_0$ , και  $\kappa$  έχουν αντίκτυπο στο ποσοστό των infected ατόμων  $I(t)$



# Το μοντέλο Susceptible-Infectious-Recovered with interventions (SIR-X)

- Το SIR-X φάνηκε ότι περιγράφει με ακρίβεια ασθένειες όπως: την πανδημία SARS-CoV-2
- Οι διαφορικές εξισώσεις που το ορίζουν είναι:

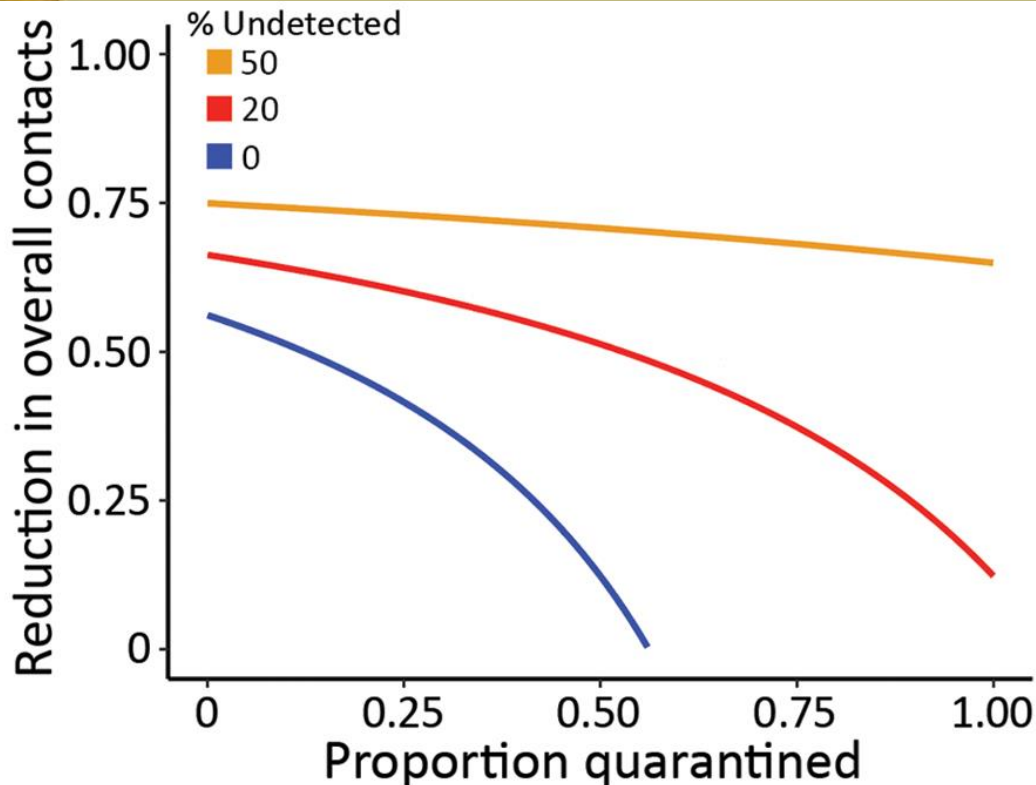
$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) - \kappa_0 S(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - \kappa_0 I(t) - \kappa I(t)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = (\kappa_0 + \kappa)I(t) \quad X(t): \text{ persons in quarantine}$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) + \kappa_0 S(t)$$

# Πόσα tests και πόση απομόνωση;



## Συνεπώς:

→ Εάν μπορείς να ανιχνεύσεις το 80% των μολυνσμένων και των επαφών τους, και βάλεις σε απομόνωση το 75% αυτών, τότε αρκεί να “κόψεις” τις κοινωνικές επαφές περίπου κατά 30%, ώστε να επιτύχεις το  $R_0 < 1$ , δηλαδή να εκμηδενίσεις την επιδημία.

→ Εάν ανιχνεύεις το 50%, τότε – σχεδόν ανεξάρτητα από το πόσους μολυνσμένους και τις επαφές τους απομονώνεις – πρέπει “κόψεις” τις κοινωνικές επαφές περίπου κατά 75%  
→ Σκεφτείτε, όταν ανιχνεύεις το 10%

**[Για επίτευξη  $R_0 < 1$ ]** Απομόνωση μολυνσμένων ατόμων καθώς και όσων ήλθαν σε επαφή μαζί τους (x άξονας), και μέτρα (όπως social distancing, lock down κ.τ.λ. σε επίπεδο πληθυσμού) για ελάττωση επαφών (y άξονας). Οι χρωματιστές καμπύλες περιγράφουν τα ποσοστά των μεταδόσεων από μολυνσμένους οι οποίες μεταδόσεις δεν ανιχνεύτηκαν διότι ήταν ασυμπτωματικοί, ήπιας μορφής συμπτώματα ή χαμηλού ποσοστού διενέργειας ελέγχων (tests).



# Ασκήσεις



# Άσκηση: Μοντέλο για την Gonorrhoea

- Η Γονόρροια είναι μεταξύ των υψηλά μεταδοτικών ασθενειών στις Η.Π.Α. με περισσότερους από 2,500,000 προσβεβλημένους κάθε έτος
- Μεταδίδεται με την ερωτική επαφή (κυρίως ετεροφυλική)
  - Προκαλεί φαγούρα και κάψιμο στους άρρενες (ιδιαίτερα κατά την ούρηση), και συχνά είναι ασυμπτωματική στους θήλεις
    - Συνεπώς οι άρρενες επιζητούν θεραπεία συνήθως πιο συχνά από τους θήλεις
  - Εάν δεν θεραπευτεί, προκαλεί: τύφλωση, στειρότητα, αρθρίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, μέχρι και θάνατο
- Έχει μικρό χρόνο επώασης (incubation time) 3-7 ημέρες
- Δεν φέρνει ανοσία (immunity) στους νοσήσαντες
- **Ερώτηση 1.** Άρα, ποιο επιδημιολογικό μοντέλο την περιγράφει;



# Άσκηση: Μοντέλο για την Gonorrhoea

- Υποθέτουμε:
  - Ερωτικά ενεργό πληθυσμό:
    - $c_1$  άρρενες
    - $c_2$  θήλεις
  - Μη ύπαρξη θανάτων ή γεννήσεων
  - Μεταδίδεται αποκλειστικά με την ετεροφυλική ερωτική επαφή
  - Κάθε άτομο είναι το ίδιο ερωτικά ενεργός/-ή
  - Είναι ισοπίθανη η συνάντηση οποιουδήποτε ετεροφυλικού “ζεύγους”
  - Οι ρυθμοί θεραπείας για τους μεταδοτικούς άρρενες και τους μεταδοτικούς θήλεις εξαρτώνται από τον πληθυσμό των μεταδοτικών και έχουν σταθερά αναλογίας αντίστοιχα
    - $\alpha_1$
    - $\alpha_2$
- **Ερώτηση 2.** Δώστε το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει την γονόρροια



# Άσκηση: Μοντέλο για την Gonorrhoea

- Έστω ότι ο αριθμός των μεταδοτικών αρρένων είναι  $x$  και των μεταδοτικών θηλέων είναι  $y$ , τότε:

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha_1 x + b_1 (c_1 - x)y$$

$$\frac{dy}{dt} = -\alpha_2 y + b_2 (c_2 - y)x$$

- Η σταθερά  $b_1/\alpha_2$  είναι η infective female contact rate
  - $b_1$  είναι ο ρυθμός επαφής ενός μεταδοτικού θήλεως, ενώ  $\alpha_2$  είναι ο ρυθμός θεράπευσης για ένα θήλυ
  - Δηλαδή το κλάσμα παρέχει τον αριθμό των επαφών που έχει ένα μεταδοτικό θήλυ με άρρενες, πριν θεραπευτεί
- Όμοια για την σταθερά  $b_2/\alpha_1$





# Ασκήσεις

- **Άσκηση 1.** Γράψτε τις διαφορικές εξισώσεις οι οποίες ορίζουν το SEIS μοντέλο.
- **Άσκηση 2.** Γράψτε τις διαφορικές εξισώσεις οι οποίες ορίζουν το SEIRS μοντέλο.
- **Άσκηση 3.** Προσθέσθε vital dynamics (σταθερού πληθυσμού) στα κάτωθι μοντέλα:
  - SI
  - SIR
  - SIRS
  - SEIS
  - SEIRS



# Ασκήσεις

- **Άσκηση 4.** Να γραφούν οι διαφορικές εξισώσεις του παρακάτω τροποποιημένου infection μοντέλου SEIR για έναν πληθυσμό  $N=S+E+I+R$ , που περιλαμβάνει
  - γεννήσεις με ρυθμό  $r$ ,
  - μόλυνση από τους infected (exposed) αλλά και από τους infectious,
  - ανάρρωση των infected (exposed) αλλά και των infectious,
  - θανάτους από φυσικά αίτια, αλλά και θανάτους εξ αιτίας της μόλυνσης.
  - Να γραφεί κώδικας (π.χ., σε Matlab) για την αριθμητική επίλυση αυτού του τροποποιημένου μοντέλου SEIR για  $t=1,2,3,\dots,20$  εβδομάδες
    - Το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την κατανόηση της πανδημίας H1N1 του 1918 στο Sao Paulo (Βραζιλία)



# Ασκήσεις

## ➤ Άσκηση 4 (συνέχεια).

Να επιλυθεί με τις ακόλουθες παραμέτρους:

$\beta$  (transmission coefficient) =  $3.6 \text{ weeks}^{-1}$ ,

$\mu$  (natural mortality rate) =  $3.85 \times 10^{-4} \text{ weeks}^{-1}$ ,

$r$  (birth rate) =  $5 \times 10^{-1} \text{ weeks}^{-1}$ ,

$\sigma^{-1}$  (incubation period, από  $E \rightarrow I$ ) =  $0.5 \text{ weeks}^{-1}$ ,

$\kappa$  (recovery rate of latents/exposed) =  $1.3 \text{ weeks}^{-1}$ ,

$\alpha$  (flu-induced mortality rate) =  $0.065 \text{ weeks}^{-1}$ ,

$\gamma$  (recovery rate of clinically ill) =  $1.4 \text{ weeks}^{-1}$ .

- Πειραματιστείτε με διάφορες αρχικές συνθήκες για τους αρχικούς πληθυσμούς  $S(0)$  και  $I(0)$ , αλλά πάντα με  $E(0)=R(0)=0$
- Ετοιμάστε τις γραφικές παραστάσεις εξέλιξης των πληθυσμών  $S, E, I, R$  (στο ίδιο plot με διαφορετικά χρώματα ανά καμπύλη “κλάσης πληθυσμού”) για τις διαφορετικές αρχικές συνθήκες που εξετάσατε.