



Epidemiologické modely - modely na makroúrovni

Modelovania a simulácie

2020/2021

7. decembra 2020

Autori: Martin Fekete (xfeket00@stud.fit.vutbr.cz)
Jakub Sekula (xsekul01@stud.fit.vutbr.cz)

Obsah

1	Úvod	1
1.1	Autori a zdroje informácií	1
1.1.1	Kooperácia	1
1.2	Overenie validity	1
2	Rozbor témy a použitých metód/technológií	1
2.1	Model SIDARTHE	2
2.2	Popis použitých technológií	2
3	Koncepcia modelu	2
4	Architektúra simulačného modelu/simulátoru	4
4.1	Výstup programu	5
5	Podstata simulačných experimentov a ich použitie	5
5.1	Postup experimentovania	6
5.2	Dokumentácia experimentov	6
5.2.1	Experiment 1	7
5.2.2	Experiment 2	8
5.2.3	Experiment 3	9
5.2.4	Experiment 4	10
5.2.5	Experiment 5	11
5.2.6	Experiment 6	12
5.2.7	Experiment 7	13
6	Zhrnutie simulačných experimentov a záver	14

1 Úvod

Táto simulačná štúdia je súčasťou projektu do predmetu Modelovanie a simulácie. Téma projektu je modelovanie epidémií na makroúrovni. Cieľom projektu je demonštrácia dôležitosti včasných vládnych opatrení, konkrétne testovania a obmedzenia pohybu, v boji proti šíreniu vírusu COVID-19. V práci je po úvodnej kapitole popísaná myšlienka stojaca za modelom [3, strana 7], na ktorom boli vykonávané experimenty [3, strana 9]. Ďalšia kapitola popisuje model matematickými rovnicami a vysvetľuje jeho parametre. Zvyšné kapitoly sa venujú experimentom a záverom vyvedených z experimentov.

1.1 Autori a zdroje informácií

Autormi práce sú:

- Martin Fekete (xfeket00@stud.fit.vutbr.cz)
- Jakub Sekula (xsekul01@stud.fit.vutbr.cz)

Zdroje informácií pochádzajú z literatúry uvedenej na konci simulačnej štúdie. Hlavný zdroj bol najmä [2]. Takisto by sme sa chceli poďakovať skupine BISOP za poskytnuté dáta ¹, konkrétne p. Bercovi.

1.1.1 Kooperácia

O dáta získané vďaka skupine BISOP sme sa podelili s:

- Oliver Kuník (xkunik00@stud.fit.vutbr.cz)
- Ondřej Krejčí (xkrejtc69@stud.fit.vutbr.cz)

1.2 Overenie validity

Parametre modelu [3, strana 7], ktoré ovplyvňujú simuláciu [3, strana 33] sú popísané v kapitole 1 a pochádzajú z [2]. V tejto štúdii boli parametre nastavené a v čase menené tak, aby korelovali s reálnym vývojom situácie v Taliansku. Porovnanie simulačných experimentov s výsledkami práce [2] je možné vidieť v 5.

2 Rozbor témy a použitých metód/technológií

Jeden zo spôsobov modelovania epidémií na veľkých územiach je použitie kompartmentových modelov. Základný kompartmentový model používaný na simulácie šírenia epidémií je model SIR [1]. V tomto modeli je celá populácia rozdelená do troch kategórií a veľkosť populácie sa v čase nemení [1]. Model tiež predpokladá, že po prekonaní nákazy sa jednotliviec nemôže nakaziť druhý raz.

Jednotlivci v populácii môžu patriť do jednej z troch kategórií:

- **S (susceptible)**. Jednotlivci, ktorí ešte neboli nakazení a sú v ohrození nákazy.

¹<https://www.bisop.eu/>

- **I (infected)**: Infikovaní jednotlivci, môžu ďalej šíriť nákazu medzi jednotlivcami z kategórie S.
- **R (recovered alebo removed)**: Jednotlivci, ktorí prekonalí nákazu.

2.1 Model SIDARTHE

V práci je na modelovanie epidémie COVID-19 použitá modifikácia modelu SIR, a to model SIDARTHE [2]. Model rozlišuje medzi nedetekovanými a detekovanými jednotlivcami a serióznosťou ochorenia u jednotlivcov. Rozdelenie populácie do viacerých kompartmentov umožňuje napríklad presnejšie modelovať rozdiely medzi jednotlivcami, ktorí o svojom ochorení nevedia a sú teda náchylnejší ho šíriť ďalej.

Celková populácia je rozdelená do ôsmich kompartmentov, a to:

- **S (susceptible)**. Podobne ako v SIR modeli, sú to jednotlivci, ktorí ešte neboli nakazení.
- **I (infected)**. Asymptomatickí alebo minimálne symptomatickí infikovaní jednotlivci, ktorí nie sú detekovaní.
- **D (diagnosed)**. Asymptomatickí infikovaní jednotlivci, ktorí boli vďaka testovaniu detekovaní.
- **A (ailing)**. Symptomatickí, infikovaní a nedetekovaní jednotlivci.
- **R (recognised)**. Symptomatickí, infikovaní a detekovaní jednotlivci.
- **T (threatened)**. Infikovaní a detekovaní jednotlivci so život ohrozujúcimi symptómami.
- **H (healed)**. Uzdravení jednotlivci, ktorí ďalej nemôžu šíriť nákazu (obdoba kompartmentu R v modeli SIR).
- **E (extinct)**. Jednotlivci, ktorí podľahli ochoreniu.

2.2 Popis použitých technológií

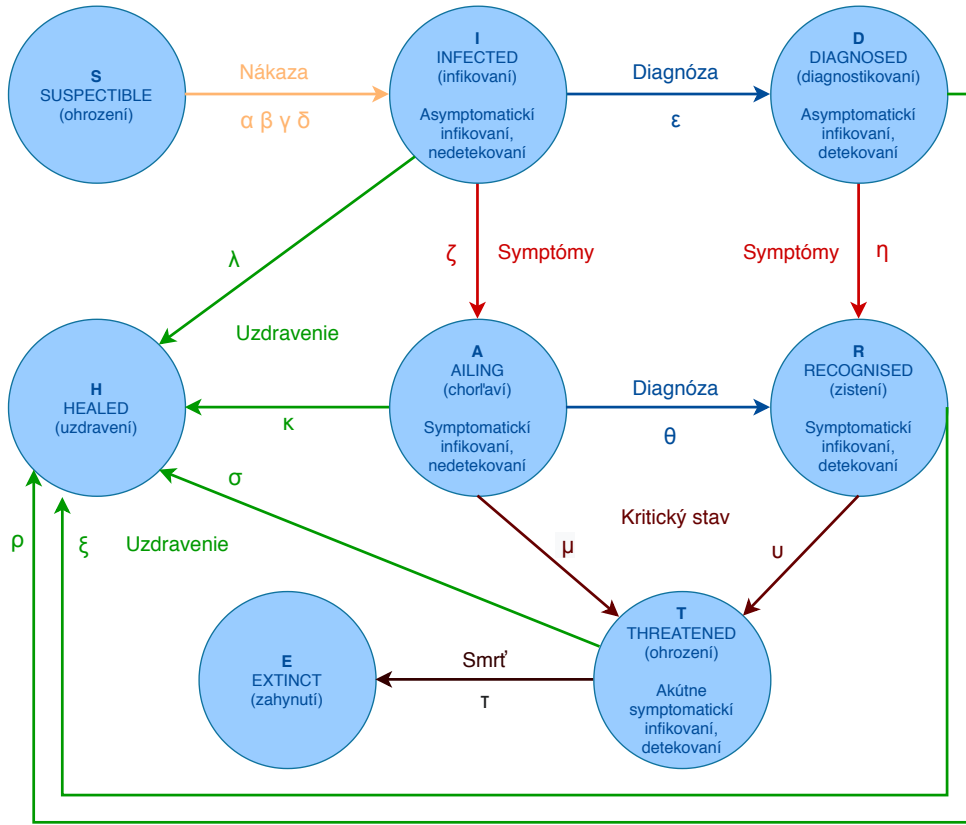
Pre implementáciu bol použitý programovací jazyk C++. Na riešenie diferenciálnych rovníc bola knižnica `odeint` zo sady knižníc `boost`. Vzhľadom k tomu, že program sa skladá hlavne z výpočtu diferenciálnych rovníc nebolo potrebné použiť iné externé knižnice.

3 Konceptia modelu

V tejto kapitole je popísaný simulačný model, na ktorom boli vykonávané experimenty.

Model SIDARTHE je popísaný sústavou ôsmich diferenciálnych rovníc, ktoré popisujú evolúciu populácie v čase:

$$\frac{dS}{dt} = -S(\alpha I + \beta D + \gamma A + \delta R) \quad (1)$$



Obr. 1: Grafická reprezentácia SIDARTHE modelu [2]

$$\frac{dI}{dt} = S(\alpha I + \beta D + \gamma A + \delta R) - (\varepsilon + \zeta + \lambda)I \quad (2)$$

$$\frac{dD}{dt} = \varepsilon I - (\eta + \rho)D \quad (3)$$

$$\frac{dA}{dt} = \zeta I - (\theta + \mu + \kappa)A \quad (4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \eta D + \theta A - (\nu + \xi)R \quad (5)$$

$$\frac{dT}{dt} = \mu A + \nu R - (\sigma + \tau)T \quad (6)$$

$$\frac{dH}{dt} = \lambda I + \rho D + \kappa A + \xi R + \sigma T \quad (7)$$

$$\frac{dE}{dt} = \tau T \quad (8)$$

Veľké latinské písmená v rovniciach značia časť populácie a malé grécke písmená, kladné konštanty, sú prechodové parametre medzi rôznymi časťami populácie. Grafickú podobu modelu a prechodov v ňom je možné nájsť na [1](#).

Prechodové parametre sú definované nasledovne:

- α, β, γ a δ označujú prenosovú rýchlosť medzi ohrozeným jednotlivcom a infikovaným (I), diagnostikovaným (D), chorľavým (A) a zisteným (R) jednotlivcom (v tomto poradí).
- ε a θ označujú pravdepodobnosť detekcie asymptomatických a symptomatických jednotlivcov. Tieto parametre reflektujú pozornosť zameriavanú na epidémiu a mieru testovania; pri modelovaní zvýšenej miery testovania sú zväčšené aj tieto parametre. Parameter θ je typicky vyšší ako ε , keďže pacienti so symptómami sú testovaní s vyššou pravdepodobnosťou.
- ζ a η označujú pravdepodobnosť, že sú infikovaného jednotlivca, nevedomé alebo vedomého o svojej infekcii, vyvinuté klinické symptómy ochorenia. Parametre závisia od ochorenia a čiastočne môžu byť zredukované zdravotnou starostlivosťou alebo imunitou voči vírusu.
- μ a ν vyjadrujú tempo, ktorým si nedetekovaný alebo detekovaný jednotlivec vyvinie život-ohrozujúce symptómy. Parametre majú takmer rovnakú hodnotu v prípade, že nie je známa špecifická liečba. Parametre môžu byť zredukované zdravotnou starostlivosťou alebo vývinom imunity voči vírusu.
- τ vyjadruje tempo úmrtí. Môže byť zredukovaný kvalitnou zdravotnou starostlivosťou.
- $\lambda, \kappa, \xi, \rho$ a δ vyjadrujú tempo uzdravenia pre všetky skupiny nakazených jednotlivcov (popísané na [1](#)). Môžu byť medzi nimi podstatné rozdiely, ak je vyvinutá efektívna liečba pre detekovaných pacientov.

4 Architektúra simulačného modelu/simulátoru

Model je implementovaný v jazyku C++. Na riešenie diferenciálnych rovníc bola využitá knižnica `odeint` zo sady knižníc `Boost`.

Po spracovaní vstupných argumentov program vstupuje do cyklu, v ktorom je vykonávané riešenie diferenciálnych rovníc v časovom rozpätí a reštrikciami zadanými argumentom.

Preklad programu je vykonávaný príkazom `make`. Program je možné spustiť nasledovne:

```
./ims [-d dni] [-r reštrikcie] [-e koniec] [-f formát_výpisu]
```

pričom:

- `-d dni`: je argument vo formáte `d1,d2,...,d_n`, kde `d_k` je deň, počas ktorého boli zavedené nové reštrikcie. Dni musia byť zoradené od vzostupne.
- `-r reštrikcie`: je argument vo formáte `r1,r2,...,r_n`, kde `r_k` číslo reštrikcie zavedenej v deň `d_k`. Počet reštrickií musí súhlasiť s počtom dní v argumente `-d`.
- `-e koniec`: posledný deň simulácie
- `-f vypis`: formát výpisu na štandardný výstup

Povolené hodnoty v argumente `-r` sú:

- 0 : nijaké opatrenia
- 1 : povedomie o pandémii, sociálny odstup, hygienické a sociálne odporúčania
- 2 : testovanie je zamerané iba na symptomatických pacientov
- 3 : polovičný lockdown, pohyb ľudí zo severu na juh Talianska, kde nebol lockdown zavedený
- 4 : celoplošný lockdown
- 5 : zvýšené testovanie a trasovanie kontaktov
- 6 : ešte prísnejší celoplošný lockdown, ako v bode 4
- 7 : oslabený celoplošný lockdown v porovnaní s bodom 4
- 8 : celoplošné testovanie a trasovanie kontaktov
- 9 : oslabený celoplošný lockdown, no zavedené celoplošné testovanie a trasovanie kontaktov

Príklad spustenia programu je:

```
./ims -d 4,12,22,28,38 -r 1,2,3,4,5 -e 350 -f 1
```

V tomto príklade sú zavádzané opatrenia 1, 2, 3, 4, 5 v dňoch 4, 12, 22, 28 a 38. Simulácia končí dňom 350.

4.1 Výstup programu

Výstup programu je vypísaný na `stdout`, pričom ako prvý je vypísaný čas a parametrom `-f` je možné špecifikovať formát zvyšku výstupu:

- 1 : kumulované štatistiky. Za časom je vypísaný kumulovaný relatívny počet infikovaných, aktuálny počet nakazených, počet zotavených, počet mŕtvych, počet diagnostikovaných kumulovaných, počet aktuálne infikovaných a zotavených.
- 2 : za časom je vypísaný aktuálny relatívny počet infikovaných v jednotlivých podpopuláciách v nasledujúcom poradí: nediagnostikovaní asymptomatickí, diagnostikovaní asymptomatickí, nediagnostikovaní symptomatickí, diagnostikovaní symptomatickí a diagnostikovaní so život-ohrožujúcimi symptómami.
- 3 : celkový počet mŕtvych a kumulovaný počet nakazených.
- iná hodnota : celkový počet mŕtvych.

5 Podstata simulačných experimentov a ich použitie

Cieľom experimentovania je zistiť, aké majú vládne opatrenia ako obmedzenie pohybu alebo testovanie vplyv na vývoj pandémie. Výsledky experimentov sú zobrazené na relatívnej škále, kde y-osa zobrazuje hodnoty zlomku populácie.

5.1 Postup experimentovania

Najprv boli zreprodukované experimenty z práce [2] a porovnané výsledky (experimenty 1-4). Všetky experimenty mali totožné výsledky s výsledkami spomenutej práce. Ďalej boli vykonané experimenty, ktoré ukazujú, ako protipandemické ovplyvnenia opatrenia počty nakazených a počty obetí.

5.2 Dokumentácia experimentov

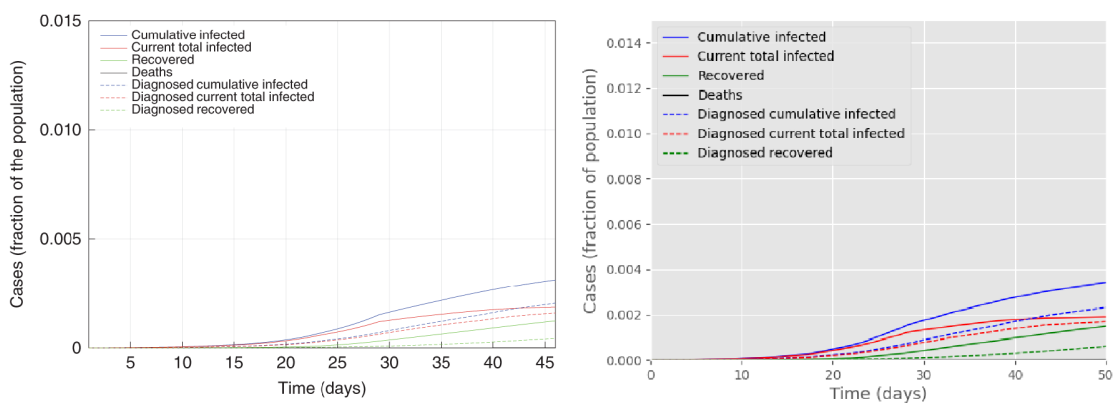
Grafy v experimentoch 1 až 4 na pravej strane sú výsledkom našej simulácie, grafy naľavo sú prevzaté z [2] pre porovnanie.

Ku každému experimentu je taktiež uvedený príkaz `make`, ktorým sa dá experiment spustiť.

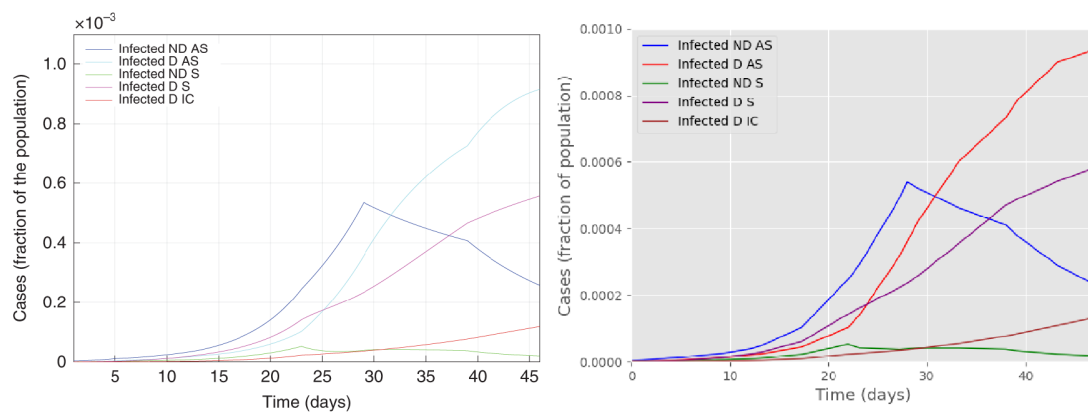
5.2.1 Experiment 1

- make 2a - spustenie experimentu na prvom grafe
- make 2b - spustenie experimentu na druhom grafe.

Prvý experiment simuluje situáciu na základe dostupných dát z Talianska v krátkodobom horizonte 50 dní. Počas týchto 50 dní sa postupne sprísňovali opatrenia. Najviac pozorovateľná zmena je vidieť po dni 28, kedy bol zavedený celoštátny lockdown a drasticky tak začal klesať počet nediagnostikovaných asymptomatických pacientov 3.



Obr. 2: Porovnanie skutočných a diagnostikovaných pacientov

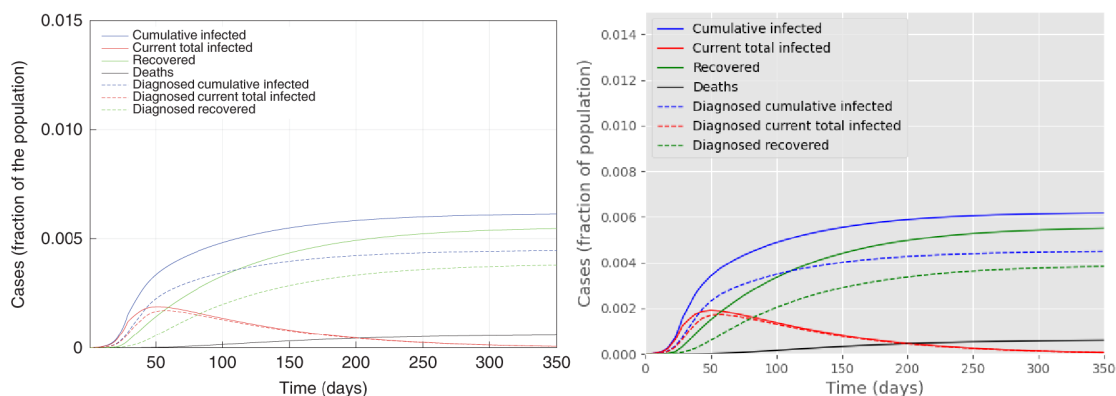


Obr. 3: Šírenie vírusu v rôznych podpopuláciách

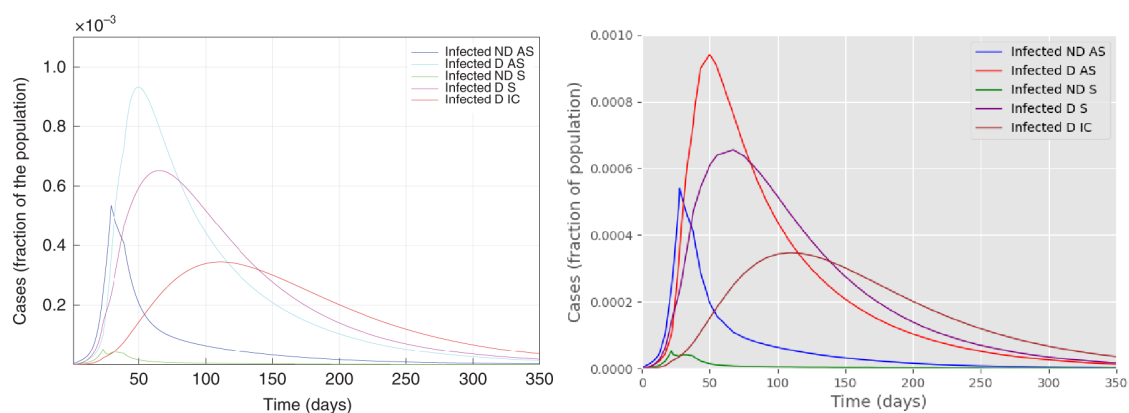
5.2.2 Experiment 2

V druhom experimente bolo pozorované, aký bude vývoj situácie z experimentu 1 po zvyšok roka. Môžeme pozorovať, že počet aktívnych prípadov postupne klesá, najmä vďaka zavedenému lockdownu.

- make 2c - spustenie experimentu na prvom grafe
- make 2d - spustenie experimentu na druhom grafe.



Obr. 4: Porovnanie skutočných a diagnostikovaných pacientov

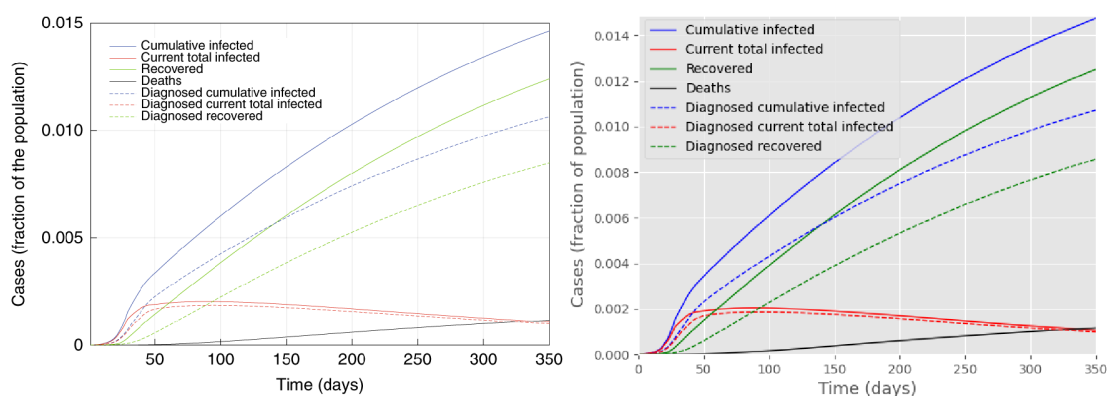


Obr. 5: Šírenie vírusu v rôznych podpopuláciách

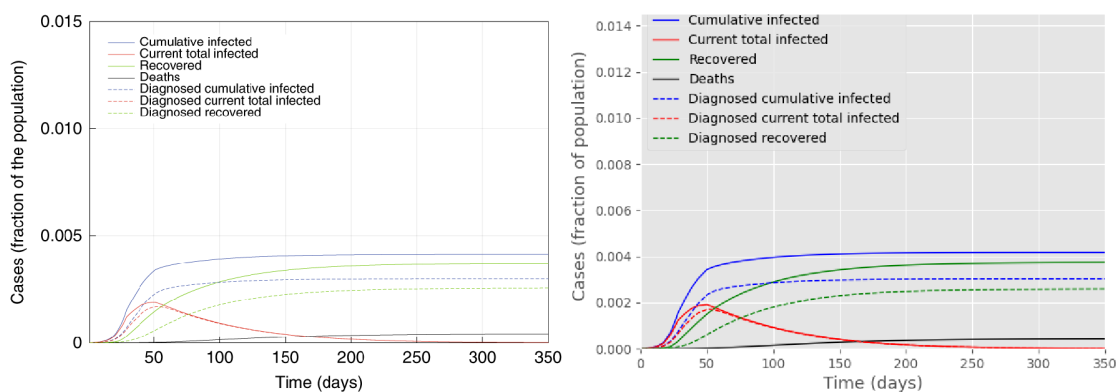
5.2.3 Experiment 3

Experiment 3 porovnáva vývoj situácie, kedy by boli po 50. dni opatrenia buď uvoľnené **6**, alebo na opačnej strane bol zavedený ešte prísnejší lockdown **7**. Môžeme pozorovať, že prísny lockdown má výrazný efekt na vývoj situácie, počet úmrtí je o 1/3 menší ako pri uvoľnených opatreniach - 0.12% vs 0.04%.

- make 3a - spustenie experimentu na prvom grafe
- make 3c - spustenie experimentu na druhom grafe.



Obr. 6: Uvoľnenie opatrení po 50. dni

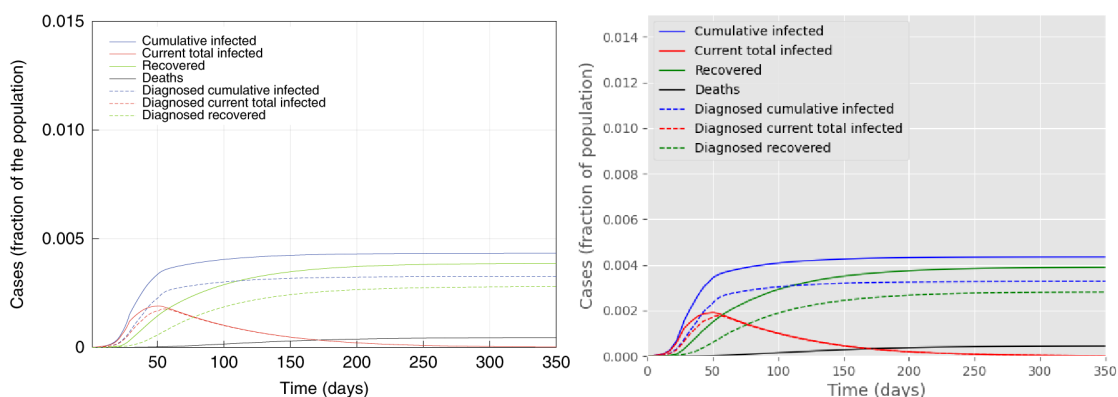


Obr. 7: Zavedenie ešte tvrdšieho lockdownu po 50. dni

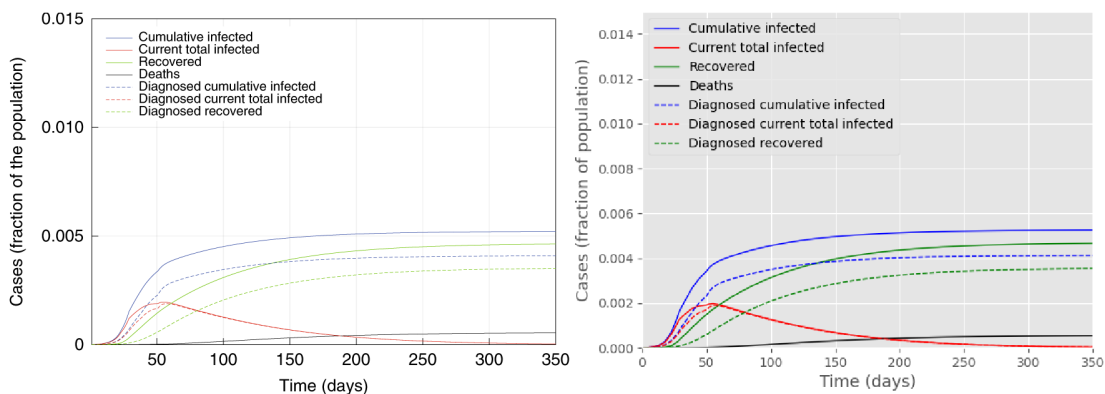
5.2.4 Experiment 4

V tomto experimente zobrazený efekt testovania a trasovania kontaktov na vývoj situácie. V prvom grafe je zobrazený vývoj, kde by bolo po 50. dni nasadené celoplošné testovanie a trasovanie kontaktov bez ďalšej zmeny (v porovnaní s 4). Na druhom grafe bol zavedený jemnejší lockdown a taktiež testovanie a trasovanie kontaktov. Môžeme pozorovať, že medzi týmito scenármi je minimálny rozdiel. Počet úmrtí ostáva na rovnakej hladine $\sim 0.05\%$ a počet celkových nakazených by bol v prvom prípade vyšší iba o 0.09% .

- make 4a - spustenie experimentu na prvom grafe
- make 4c - spustenie experimentu na druhom grafe.



Obr. 8: Zavedenie testovania a trasovania po 50. dni



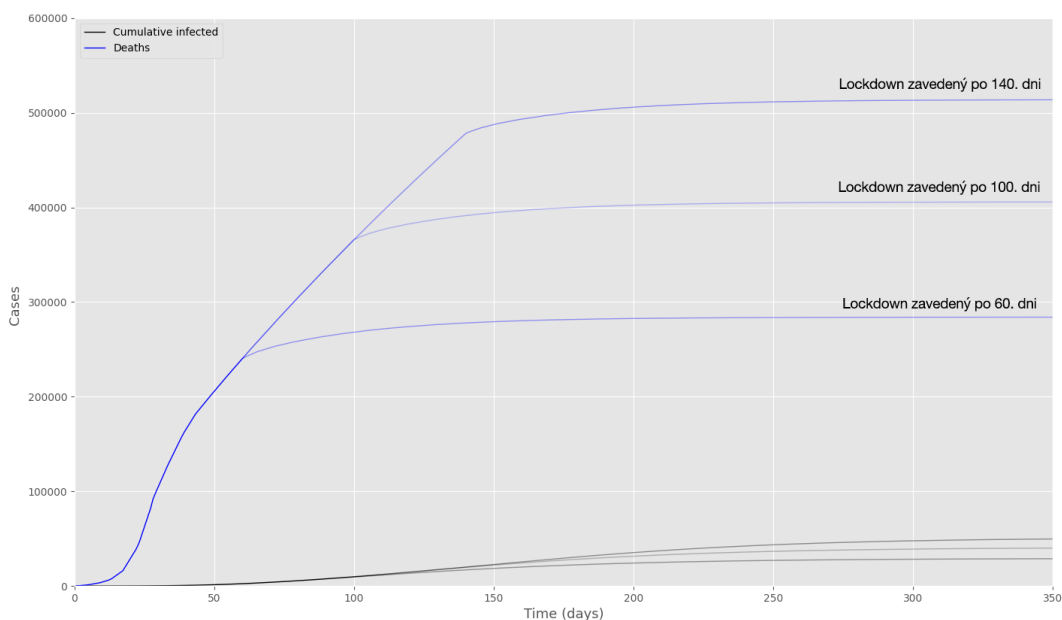
Obr. 9: Zavedenie testovania, trasovania a jemnejšieho lockdownu

5.2.5 Experiment 5

Experiment vychádza z experimentu zobrazeného na grafe 6, kde boli po 50. dni rozvoľnené opatrenia až do konca simulácie. V tomto experimente bol prísny lockdown po 50. dni nasadený v 3 rozdielnych časoch. V prvom prípade bol nasadený 60. deň, teda 10 dní po rozvoľnení, čo viedlo ku celkovým 28 766 mŕtvym. V druhom prípade bol lockdown nasadený po dni 100 s celkovým počtom mŕtvych 39 995. V poslednom prípade trvalo rozvoľnenie až po deň 140 a celkový počet obetí stúpol na 49 635.

Počet nakazených pri zavedení prísnejších pravidiel po 100 dňoch je oproti zavedeniu pravidiel po 60. dni väčší o 39.0% väčší, pri zavedení pravidiel po 140. dni je oproti 60. dňu väčší dokonca o 72.5%.

- `make exp5-60` - prísny lockdown po dni 60
- `make exp5-100` - prísny lockdown po dni 100
- `make exp5-140` - prísny lockdown po dni 140



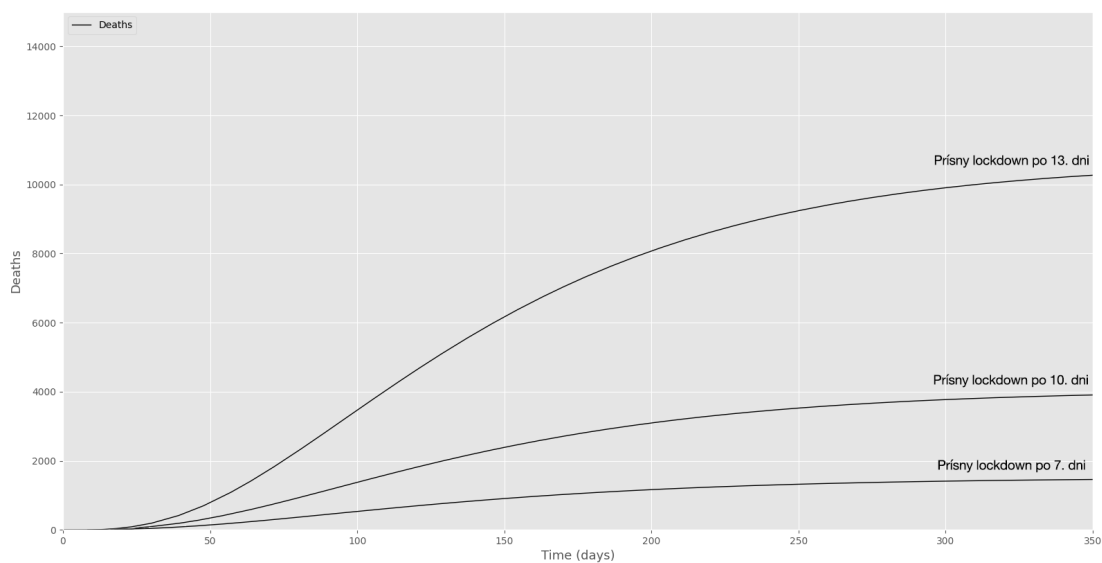
Obr. 10: Znovuzavedenie lockdownu po 60., 100. a 140. dni od začiatku pandémie

5.2.6 Experiment 6

V tomto experimente bolo testované, aký efekt má zavedenie prísneho lockdownu (obdoby lockdownu zavedeného 50. deň na **7**) v ranej fáze pandémie.

Na výsledných grafoch môžeme pozorovať, že zavedenie lockdownu o 3 dni skôr môže viesť k dramatickému poklesu mŕtvych, a to 1457 vs 3904. Naopak, lockdown zavedený o 3 dni neskôr vedie k vyše 10269 mŕtvym v priebehu roku.

- make exp6-7 - lockdown po dni 7
- make exp6-10 - lockdown po dni 10
- make exp6-13 - lockdown po dni 13



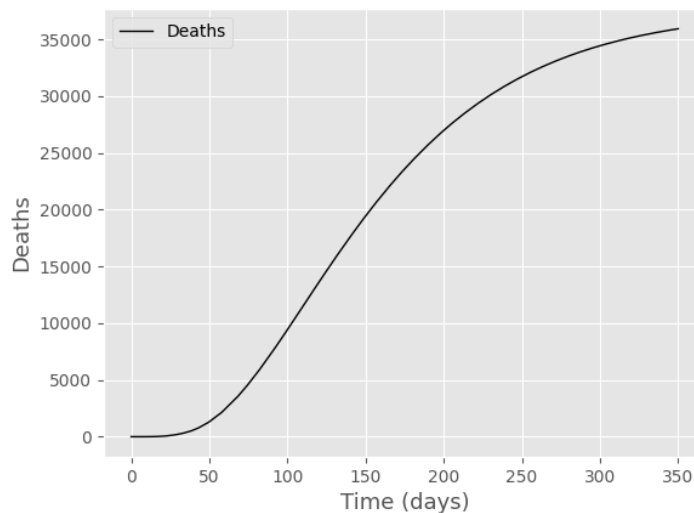
Obr. 11: Zavedenie prísneho lockdownu po 7., 10. a 13. dni od začiatku pandémie

5.2.7 Experiment 7

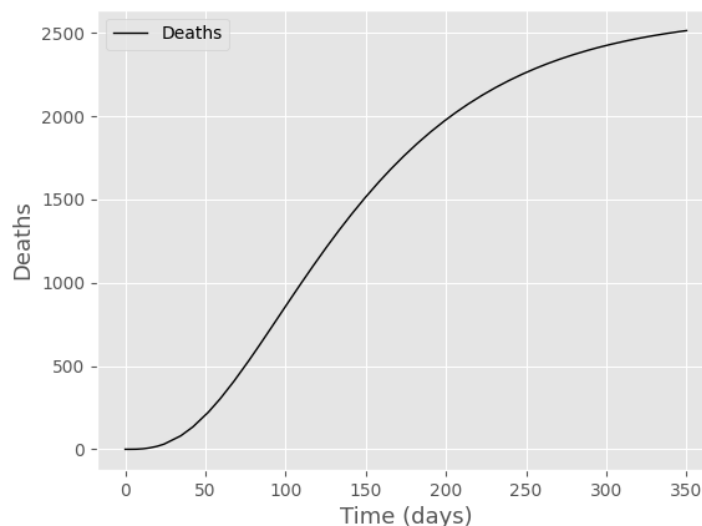
Experiment testuje, aký by bol rozdiel, ak by sa opatrenia zavádzané v experimente 2 zavádzali o polovicu rýchlejšie, teda napr. opatrenie zavedené v 38. deň je v tomto experimente zavedené už 19. deň.

Na grafoch je zobrazený počet obetí. Môžeme pozorovať, že včasné opatrenia majú na ich počet veľmi výrazný vplyv - počet obetí klesol viac ako 10-násobne, keď boli opatrenia zavádzané 2-krát rýchlejšie.

- `make exp7-full` - opatrenia zavádzané ako v experimente 2
- `make exp6-half` - opatrenia zavádzané v polovičnom čase



Obr. 12: Zavedenie opatrení ako v experimente 2



Obr. 13: Zavedenie opatrení v polovičnom čase

6 Zhrnutie simulačných experimentov a záver

Z vykonaných simulačných experimentov sme zistili, že na spomalenie šírenia epidémie má veľký vplyv prísny lockdown. Podobne efektívny však je aj uvoľnenejší lockdown v kombinácii s čo najmenším počtom sociálnych stykov. Najviac efektívne však je včasné zavádzanie opatrení, ktoré môže znížiť počet obetí viac, ako by sa dalo intuitívne očakávať. Z dostupných dát [5] vyplýva, že pre zníženie úmrtnosti je kľúčové chrániť najmä časť populácie nad 60 rokov.

Experimenty počítajú s tým, že zdravotná starostlivosť bude v čase konštantná a nepočíta sa s nákazou zdravotníkov. V realite by túto úroveň zdravotníctva pri veľmi vysokých číslach nebolo možné udržiavať a počet úmrtí by bol podstatne vyšší.

Ako je možné vidieť v experimente 5 a 6, kľúčové je reagovať a zavádzať opatrenia čo najskôr. Najevidentnejšie to je v experimente 6, kde je vidieť rozdiely medzi krivkami zobrazujúcimi počet mŕtvych po zavedení lockdownu po 7., 10. a 13. dni od začiatku pandémie. Toto tvrdenie podporuje aj experiment 7, kde bolo ukázané, že počet obetí je radikálne menší v prípade skôr zavedených opatrení.

Literatúra

- [1] Ross Beckley, Cametria Weatherspoon, Michael Alexander, Marissa Chandler, Anthony Johnson, and Ghan S Bhatt. Modeling epidemics with differential equation, 2013.
- [2] Giulia Giordano, Franco Blanchini, Raffaele Bruno, Patrizio Colaneri, Alessandro Di Filippo, Angela Di Matteo, and Marta Colaneri. Modelling the covid-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in italy. *Nature Medicine*, pages 1–6, 2020.
- [3] Petr Peringer and Martin Hrubý. Modelování a simulace, Text k prednáškám kurzu Modelování a simulace na FIT VUT v Brně. [online], 21.9.2020.
- [4] Guoqing Qian, Naibin Yang, Ada Hoi Yan Ma, Liping Wang, Guoxiang Li, Xueqin Chen, and Xiaomin Chen. COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15):861–862, 03 2020.
- [5] Conor Stewart. Italy: coronavirus death rate by age, Dec 2020.